

令和 2 年 4 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15445

研究課題名(和文) STINGを介した I型インターフェロン応答の収束機構の解明

研究課題名(英文) The regulation of STING pathway

研究代表者

向井 康治朗 (Kojiro, Mukai)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：90767633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Stimulator of interferon genes(STING)は、ウイルス感染やミトコンドリア損傷、紫外線暴露などで細胞質に出現したDNAに応答し、I型インターフェロン(IFN)及び炎症性サイトカインを誘導するのに必須な分子である。本研究では、STINGが引き起こす炎症応答の収束のメカニズムを、STINGの翻訳後修飾、相互作用蛋白質、細胞内輸送経路に着目して解析した。その結果、本研究の成果として、STINGがリソソームにおいて蛋白質分解を受けることで、STING経路の活性化が収束することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、STINGがリソソームにおいて蛋白質分解を受けることで、STING経路の活性化が収束することが分かり、その分子機構の一端が明らかとなった。この研究成果は、細胞生物学基礎研究として重要であると同時に、免疫チェックポイント阻害剤の適用をより広汎にするための新規創薬標的分子の同定につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：Stimulator of interferon genes (STING) is essential for the type I interferon response against DNA pathogens. In this project, we examined the regulation of STING pathway, and found that the translocation of STING to lysosome was required for termination of the type I interferon signaling.

研究分野：細胞生物学

キーワード：自然免疫 リソソーム 細胞内膜輸送



associated vasculopathy with onset in infancy) 患者由来の細胞にニトロ化不飽和脂肪酸を添加したところ、SAVI 型 STING による下流シグナルの恒常的な活性化が抑制された。この結果は、ニトロ不飽和脂肪酸を介した STING 経路の抑制機構が存在しており、ニトロ不飽和脂肪酸が STING を介した炎症疾患に有用である可能性を示唆している。(Hansen et al., *PNAS*2018)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Arata Yoshiyuki, Watanabe Ayaka, Motosugi Ryo, Iemura Shun-ichiro, Natsume Tohru, Mukai Kojiro, Taguchi Tomohiko, Hirayama Shoshiro, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 向井 康治朗、田口 友彦	4. 巻 91
2. 論文標題 脂質修飾依存的なSTING活性化を中心とした自然免疫の分子機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 706 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910706	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa Emari, Mukai Kojiro, Saito Kota, Arai Hiroyuki, Taguchi Tomohiko	4. 巻 503
2. 論文標題 The binding of TBK1 to STING requires exocytic membrane traffic from the ER	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 138 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hansen, A. L., Buchan, G. J., Ruhl, M., Mukai, K. et al.	4. 巻 115
2. 論文標題 Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E7768 ~ E7775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1806239115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Tomohiko, Mukai Kojiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Innate immunity signalling and membrane trafficking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2019.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hansen Anne Louise, Mukai Kojiro, Schopfer Francisco J., Taguchi Tomohiko, Holm Christian K.	4. 巻 16
2. 論文標題 STING palmitoylation as a therapeutic target	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 236 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-019-0205-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsudaira, T., K. Mukai, T. Noguchi, J. Hasegawa, T. Hatta, S. Iemura, T. Natsume, N. Miyamura, H. Nishina, J. Nakayama, K. Semba, T. Tomita, S. Murata, H. Arai, and T. Taguchi	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01255-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 向井康治朗, 仁木隆裕, 新井洋由, 田口友彦
2. 発表標題 自然免疫分子STINGの活性化分子機構: ゴルジ体の脂質場の重要性
3. 学会等名 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井康治朗, 仁木隆裕, 新井洋由, 田口友彦
2. 発表標題 トランスゴルジネットワークの脂質ゾーンによるSTINGの活性制御機構の解析
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 友理, 石野 雄己, 向井 康治朗, 荒木 伸一, 田口 友彦, 新井 洋由
2. 発表標題 高度不飽和脂肪酸(PUFA)を含むリン脂質の欠損は細胞膜直下のactin重合異常に起因する膜構造の変化を引き起こす
3. 学会等名 脂質生化学研究
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 智景, 向井 康治朗, 中山 淳, 仙波 憲太郎, 田口 友彦, 新井 洋由
2. 発表標題 リサイクリングエンドソーム局在性タンパク質PPP1R12AによるYAPの活性化
3. 学会等名 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kojiro Mukai, Hiroyuki Arai, Tomohiko Taguchi, Christian K. Holm
2. 発表標題 Identification of endogenous nitro-fatty acids as inhibitors of STING signaling
3. 学会等名 Protein Island Matsuyama 2019 Young Researchers' Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kojiro Mukai, Tatsuyuki Matsudaira, Hiroyuki Arai, Tomohiko Taguchi
2. 発表標題 Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity, Thematic Program 2019, International Symposium1: Cancer Etiology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ニシユンウェイ、向井康治朗、鈴木健裕、堂前直、田口友彦、新井洋由
2. 発表標題 近傍タンパク質ビオチン化タグを利用した初期エンドソームのプロテオミクス解析
3. 学会等名 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ニシユンウェイ、向井康治朗、鈴木健裕、堂前直、田口友彦、新井洋由
2. 発表標題 近傍タンパク質ビオチン化タグを利用した初期エンドソームのプロテオミクス解析
3. 学会等名 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井康治朗、新井洋由、田口友彦
2. 発表標題 細胞内小器官の脂質環境と炎症の制御
3. 学会等名 日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井 洋由、 向井 康治朗、 田口 友彦
2. 発表標題 オルガネラ研究の最前線-細胞応答を司るオルガネラ・ゾーンの発見と創薬への展開- 自然免疫受容体STING活性化におけるゴルジ体膜ゾーンの役割
3. 学会等名 日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ニシユンウェイ、 向井康治朗、 鈴木健裕、 堂前直、 新井洋由、 田口友彦
2. 発表標題 近傍タンパク質ピオチン化タグを利用した初期エンドソームのプロテオミクス解析
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤友理、 石野雄己、 向井康治朗、 田口友彦、 新井洋由
2. 発表標題 高度不飽和脂肪酸(PUFA)を含むリン脂質の欠損は細胞膜直下のactin重合異常に起因する膜構造の変化を引き起こす
3. 学会等名 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井康治朗、新井洋由、 田口友彦、 HOLM Christian K.
2. 発表標題 二トリ化不飽和脂肪酸はSTINGのパルミトイル化を抑制する
3. 学会等名 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム講演要旨集
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 新井洋由、 向井康治朗、 田口友彦
2. 発表標題 自然免疫受容体STING活性化におけるゴルジ体膜ゾーンの役割
3. 学会等名 日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口友彦、 向井康治朗
2. 発表標題 自然免疫分子STINGの活性化と不活性化の分子機構
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井康治朗、 松平竜之、 新井洋由、 田口友彦
2. 発表標題 ホスファチジルセリン脱炭酸酵素を用いた細胞質側ホスファチジルセリン消去系の開発
3. 学会等名 Conbio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川 笑満里、 植松 黎、 秋葉 達也、 向井 康治朗、 新井 洋由、 田口 友彦
2. 発表標題 細胞質 DNA センサー STING の変異に起因する炎症応答恒常活性化機構の解析
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 新井 洋由、清水 孝雄、横山 信治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 310
3. 書名 脂質解析ハンドブック (15. 脂質プローブ【田口友彦, 向井康治朗】)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----