

TABLE OF CONTENTS

Introduction

STING activity

STING agonists

STING signaling inhibitors

STING regulation

Genetic variation in STING

Therapeutic targeting of STING

Conclusion

InvivoGen

EUROPE

5, rue Jean Rodier
F-31400 Toulouse
France
Tel: +33 (0)5 62 71 69 39
Fax: +33 (0)5 62 71 69 30
info.eu@invivogen.com

USA

10515 Vista Sorrento Parkway
San Diego, CA 92121
Tel: +1 888 457 5873
Fax: +1 858 457 5843
info@invivogen.com

ASIA

Unit 106, 1F,
15W Phase 3, Hong Kong Science Park,
Pak Shek Kok,
Hong Kong
Tel: +852 3622 3480
Fax: +852 3622 3483
info.hk@invivogen.com

www.invivogen.com

Follow the path to STING

STING (STimulator of INterferon Genes)は、目下、免疫学研究の焦点であるばかりか、創薬のターゲットにもなっている。STINGは、自然免疫系のシグナル伝達のハブとして、細胞質内の病原体、腫瘍または自己DNAに対する身体応答の調整において、極めて重要なパターン認識受容体 (PRR) の一つである。InvivoGen社は、STING およびそのシグナル伝達に関する因子、サイトカイン誘導活性ならびに治療能の研究に役立つ製品を多数販売しています。

Introduction

侵入微生物による病原性感染、周辺細胞の異常アポトーシス、ミトコンドリアまたは核損傷、腫瘍の存在などにより、細胞質に自己または外来核酸が侵入すると、さまざまな問題がシグナル伝達される。STINGが発見されるまで、核酸を検出する病原体関連分子パターン (PAMPs) は、主に細胞外環境またはエンドソーム内腔を感知する PRR ファミリーの一つである Toll 様受容体 (TLR) であると考えられていた¹。2008年、STINGはI型インターフェロン (IFN) 応答の誘導や、ある種のウイルス感染の制御に重要な役割を果たす細胞質内核酸センサーとして初めて同定された^{2,3}。STINGは、ウイルスのRNAおよび二本鎖DNA (dsDNA) の両方の感知と下流のシグナル伝達を統合するアダプター様分子であると考えられたが、その位置づけは、数年間不明であった。実際STINGは、侵入細菌が共通して産生する細胞質内の環状ジヌクレオチド (CDN) のダイレクトセンサーであることは確認されたものの、dsDNAとの直接相互作用は認められなかったことから、一つまたは複数の別のタンパク質の介入が示唆されていた⁴。2013年、重要な細胞質内 dsDNA センサーの正体が明らかになった。DNAがこの環状

GMP-AMP 合成酵素 (cGAS) に直接結合すると、活性化し、non-canonical CDN の産生を触媒することにより、STING を活性化する^{5,6}。STING の活性化はシグナルカスケードを引き起こし、自然および獲得免疫細胞の動員ならびに活性化を誘導する。カスケードの流れを簡単に説明すると、単一の CDN 分子が STING に結合し、活性化した STING が TANK 結合キナーゼ 1 (TBK1) との相互作用により、インターフェロン調節因子 (IRF3) の二量体形成を誘導し、これが核内のインターフェロン応答配列 (ISRE) に結合し、IFN- α/β の産生を誘導する⁷。STING 活性化の下流では NF- κ B 依存的な炎症性サイトカイン産生も認められるが、そのメカニズムはいまだ明らかではない⁸ (図1)。このレビューでは、とりわけ DNA センサー、RNA センサー、インフラソーム、TLR7 といった他の PRR との相互作用による STING の活性および調節について述べるほか、STING の治療標的となりうる種々の疾患についても述べる。

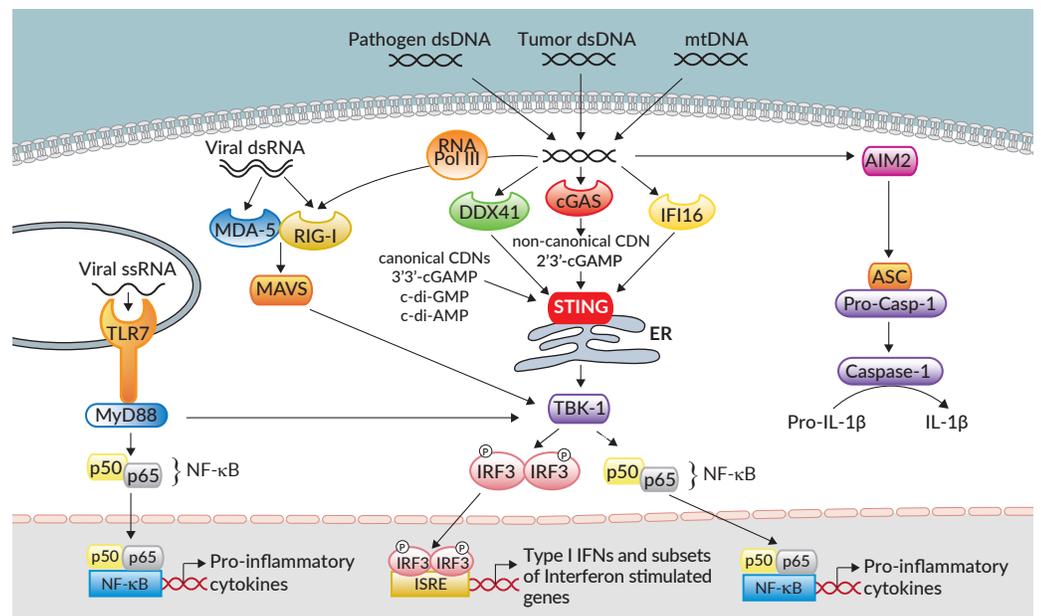
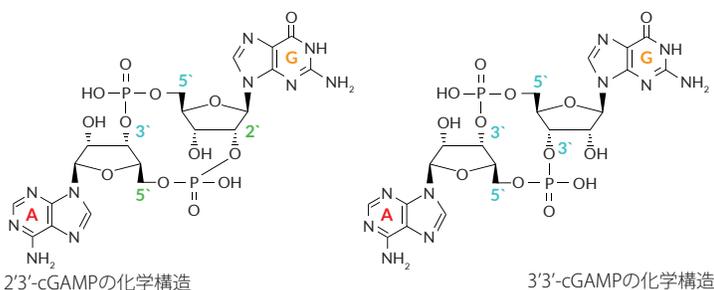


Figure 1: The STING signaling pathway

STING activation

環状ジヌクレオチド

Table2に記載されているように、既知の天然型 STING アゴニストは四つの天然型 CDN を認識することが知られており、この四つの CDN はいずれもグアノシン(G)、アデノシン(A)またはこの両方のヌクレオチドをベースとする。CDN は STING 発見前に、すでに細菌のメッセンジャー分子として報告されており、抗菌⁹、アジュバント¹⁰、DNA 複製促進(pro-DNA-replicative)¹¹、抗がん¹² および細胞周期調節¹³ 活性を示すことが分かっている。この天然型 CDN のうち、c-di-GMP、c-di-AMP および 3'3'-cGAMP の三つは canonical CDN に分類され、感染時に宿主細胞内に放出される。一方、四つ目の 2'3'-cGAMP は、哺乳類細胞では DNA センサーである環状 GMP-AMP 合成酵素(cGAS)によって産生され、グアノシンとアデノシンの間のホスホジエステル結合の位置により、non-canonical CDN と呼ばれる^{5,6}。微生物の CDN には (3',5')(3',5') ホスホジエステル結合 (3'3' と表示) が含まれるのに対し、哺乳類の CDN には (2',5')(3',5') 結合 (2'3' と表示) が含まれる。

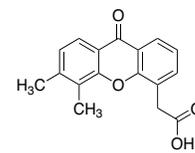


CDN STING アゴニストは、研究試薬としての利用にとどまらず、免疫療法剤としての利用も研究されている。近年、InvivoGen 社で

は、アデノシン(A)およびイノシン(I)をベースとする新規の強力な STING 活性化 CDN シリーズを開発したが、イノシン(I)を含むヌクレオチドは天然型 CDN には認められない¹⁴。合成 cAIMP とそのジフルオロ誘導体は、細菌の 3'3'-cGAMP のアナログである。ジフルオロ化合物は cAIMP よりも酵素的切断への耐性が高く、さらに IRF3 および NF- κ B 経路を強力に誘導する(図2)。注意すべきこととして、細菌感染時に細菌の CDN が DDX41 や酸化還元酵素 RECON のような他の DNA センサーに結合すると、STING の活性が負に調節される¹⁵⁻¹⁷。

DMXAA

1991年に発見された5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸(DMXAA; 別名ASA404またはバジメザン)は合成化合物であり、がん治療薬の候補としてマウス実験で有望な結果を示した血管破壊剤である¹⁸。しかし DMXAA の開発は、最終的に非小細胞肺癌(NSCLC)の第III相臨床試験で承認されなかった¹⁹。興味深いことに、2012年、DMXAA は STING アゴニストであることが報告されたが²⁰、のちに、マウス STING の強力なアゴニストではあるが、ヒト STING には完全に不活性であることが明らかになった²¹。この種特異的な差は、マウスモデルで認められた DMXAA の有効性と臨床試験での無効の両方を説明することができた。現在、産学両方で、ヒト STING を活性化する DMXAA 類似物質を作製する試みが行われている。しかしながら、DMXAA は、現在もマウスおよびマウス細胞株で STING 経路を誘導するための有用な研究用リガンドであることに変わりはない。



DMXAAの化学構造

Table 1: Reporter cell lines related to cGAS/STING signaling

CELL LINE	PRODUCTS	DESCRIPTION	UNIT SIZE	CAT.CODE
B16	B16-Blue™ ISG Cells	IRF-SEAP reporter mouse melanoma cells	3-7 x 10 ⁶ cells	bb-ifnabg
	B16-Blue™ ISG-KO-STING Cells	IRF-SEAP reporter STING knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	bb-kostg
HEK293	HEK-Blue™ ISG Cells	IRF-SEAP reporter human embryonic kidney cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-isg
	HEK-Blue™ ISG-KO-STING Cells	IRF-SEAP reporter STING knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-kostg
HEK293T	293T-Dual™ hSTING-A162 Cells	IRF-SEAP and IFN- β -Lucia reporter cells with A162 human STING	3-7 x 10 ⁶ cells	293d-a162
	293T-Dual™ hSTING-H232 Cells	IRF-SEAP and IFN- β -Lucia reporter cells with H232 human STING	3-7 x 10 ⁶ cells	293d-h232
	293T-Dual™ hSTING-R232 Cells	IRF-SEAP and IFN- β -Lucia reporter cells with R232 human STING	3-7 x 10 ⁶ cells	293d-r232
	293T-Dual™ mSTING Cells	IRF-SEAP and IFN- β -Lucia reporter cells with murine STING	3-7 x 10 ⁶ cells	293d-mstg
RAW 264.7	RAW-Lucia™ ISG Cells	IRF-Lucia reporter cells	3-7 x 10 ⁶ cells	rawl-isg
	RAW-Lucia™ ISG-KO-cGAS Cells	IRF-Lucia reporter cGAS knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	rawl-kocgas
	RAW-Lucia™ ISG-KO-IRF3 Cells	IRF-Lucia reporter IRF3 knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	rawl-koirf3
	RAW-Lucia™ ISG-KO-STING Cells	IRF-Lucia reporter STING knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	rawl-kostg
THP-1	THP1-Dual™ Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter human monocyte cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-nfs
	THP1-Dual™ KO-cGAS Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter cGAS knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-kocgas
	THP1-Dual™ KO-STING Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter STING knockout cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-kostg
	THP1-Dual™ KI-hSTING-A162 Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter A162 human STING knockin cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-a162
	THP1-Dual™ KI-hSTING-H232 Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter H232 human STING knockin cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-h232
	THP1-Dual™ KI-hSTING-M155 Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter M155 human STING knockin cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-m155
	THP1-Dual™ KI-hSTING-R232 Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter R232 human STING knockin cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-r232
	THP1-Dual™ KI-hSTING-S154 Cells	NF- κ B-SEAP and IRF-Lucia reporter S154 human STING knockin cells	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-s154

STINGの活性化とシグナル伝達

STINGは、自然免疫応答の誘導に果たす重要な役割として全身に認められるが、とりわけバリア器官に多く認められる³。STINGは、皮膚内皮細胞、II型肺胞上皮細胞、気管支上皮および肺胞マクロファージで特に強く発現する^{2,22}。STING依存的なサイトカイン誘導は、さまざまなタイプの細胞において *ex vivo* (全血¹⁴ および末梢血単核細胞²³ などの初代培養細胞) または *in vitro* (ヒト THP-1 単球^{14, 23-25}、HEK293 ヒト胎児腎細胞²、RAW マウスマクロファージ^{14, 25, 26} および B16 マウスメラノーマ²⁵) で評価されており、こうした評価はおおむね、細胞を STING アゴニストで処理後、I型 IFN、TNF- α または他のサイトカインの産生を定量することにより行われる。STING 依存的なサイトカイン誘導であるかは、STING-KO 細胞、STING 経路阻害剤、siRNAs または他のツールを用いて確認することもできる。とりわけ、STING は、HEK293T および HeLa ヒト子宮頸がんといったある種の細胞株では不活性、検出不能または発現しないことがある^{27, 28}。InvivoGen 社は、野生型 STING 遺伝子をノックアウトまたは STING バリエーションで置換したヒトおよびマウス細胞株を多数販売しています。

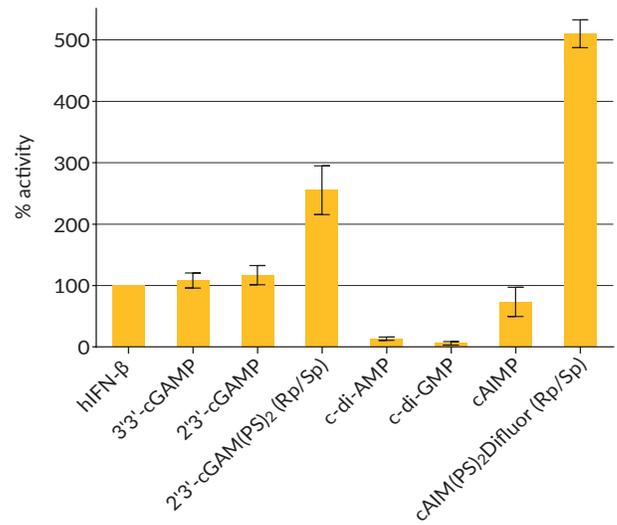


Figure 2: Induction of the interferon regulatory factor pathway by various STING ligands in THP1-Dual™ cells. IRF induction was determined by measuring the relative light units (RLUs) in a luminometer using QUANTI-Luc™, a Lucia luciferase detection reagent. The IRF induction of each ligand is expressed relative to that of hIFN- β at 1×10^4 U/ml (taken as 100%).

Table 2: Cyclic dinucleotides and DMXAA

CATEGORY	PRODUCTS	DESCRIPTION	UNIT SIZE	CAT.CODE
cGAMP	3'3'-cGAMP	Cyclic [G(3',5')pA(3',5')p]	500 μ g	tlrl-nacga
	3'3'-cGAMP VacciGrade™	Preclinical grade of cyclic [G(3',5')pA(3',5')p]	1 mg	vac-nacga
	2'3'-cGAMP	Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p]	500 μ g	tlrl-nacga23
	2'3'-cGAMP VacciGrade™	Preclinical grade of cyclic [G(2',5')pA(3',5')p]	1 mg	vac-nacga23
	2'3'-cGAM(PS)₂ (Rp/Sp)	Bisphosphorothioate analog of 2'3'-cGAMP	250 μ g	tlrl-nacga2srs
c-di-GMP	c-di-GMP	Cyclic [G(3',5')pG(3',5')p]	1 mg	tlrl-nacdg
	c-di-GMP VacciGrade™	Preclinical grade of cyclic [G(3',5')pG(3',5')p]	1 mg	vac-nacdg
	2'3'-c-di-GMP	Analog of c-di-GMP	500 μ g	tlrl-nacdg23
c-di-AMP	c-di-AMP	Cyclic [A(3',5')pA(3',5')p]	1 mg	tlrl-nacda
	c-di-AMP VacciGrade™	Preclinical grade of cyclic [A(3',5')pA(3',5')p]	1 mg	vac-nacda
	2'3'-c-di-AMP	Analog of c-di-AMP	500 μ g	tlrl-nacda23
	2'3'-c-di-AM(PS)₂ (Rp,Rp)	Bisphosphorothioate analog of 2'3'-c-di-AMP	100 μ g	tlrl-nacda2r-01
	2'3'-c-di-AM(PS)₂ (Rp,Rp) VacciGrade™	Preclinical grade of bisphosphorothioate analog of 2'3'-c-di-AMP	500 μ g	vac-nacda2r
c-AIMP	cAIMP	Cyclic [A(3',5')pI(3',5')p]	500 μ g	tlrl-nacai
	cAIMP Difluor	Difluor cyclic [A(3',5')pI(3',5')p]	250 μ g	tlrl-nacaidf
	cAIM(PS)₂ Difluor (Rp/Sp)	Difluor and bisphosphorothioate analog of cAIMP	100 μ g	tlrl-nacairs
Non-CDN	DMXAA	5,6-dimethyl-xanthenone-4-acetic acid	5 mg	tlrl-dmx

Inhibition of cGAS/STING signaling

cGAS/STING シグナル伝達は、内因性、外因性および合成分子によって直接または間接的に遮断することができる。いくつかのバイオテクノロジー企業および製薬企業で、とりわけI型インターフェロノパシー (I型 IFN の過剰産生) による自己免疫疾患の治療に適用するための cGAS または STING アンタゴニストが開発されている。これらの分子は、STING 経路に障害を与えることにより免疫系を抑制し、感染を促進する病原性タンパク質を模倣しており、こうしたタンパク質の例としては、デングウイルスの NS2B タンパク質²⁹、B 型肝炎ウイルスのポリメラーゼ³⁰、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の ICP27³¹、ヒトサイトメガロウイルスの外被タンパク質 UL82³²、A 型インフルエンザウイルスの融合タンパク質³³、赤痢菌のタンパク質 IpaJ³⁴ などが挙げられる。STING は、ウイルスがん遺伝子 E1A および E7 への直接結合によっても阻害されることが分

かっている²⁸。また、STING の上流または下流のいずれかのポイントで cGAS/STING 経路を阻害する合成分子も多数報告されている。例えば、Steinhagen らは、ODN A151 のような TTAGGG の反復配列を含むオリゴヌクレオチド (ODN) が cGAS の競合阻害剤として作用することを報告している³⁵。Mukai らは、STING のパルミトイル化の阻害剤である 2-プロモパルミチン酸を用い、STING の活性変異体を恒常的に発現する HEK293 細胞で IFN 産生を遮断した³⁶。また、Pokatayev らは、TBK1 阻害剤である BX795 を用い、STING 依存的な自己炎症をモデル化するために用いた変異マウス胎児線維芽細胞でサイトカイン産生を減弱させた³⁷。Chen らは、p38 MAPK 阻害剤である SB202190 を用い、HSV-1 ウイルス脱出時が免疫機構を回避する際に STING の脱ユビキチン化を遮断したことを明らかにした³⁸。McFarland らも、細菌感染応答における STING シグナル伝達の細胞アッセイで NF- κ B 阻害剤である Celastrol、Bay 11-7082 および MG-132 を用いた試験を行っている¹⁷。

Table 3: Synthetic inhibitors of the cGAS/STING pathway

PRODUCTS	DESCRIPTION	UNIT SIZE	CAT.CODE
Amlexanox	TBK1/IKKε inhibitor	50 mg	inh-amx
Bay 11-7082	IκB-α inhibitor - NLRP3 inflammasome inhibitor	10 mg	tlrl-b82
BX795	TBK1/IKKε inhibitor - TLR signaling inhibitor - RLR inhibitor	5 mg	tlrl-bx7
Celastrol	NF-κB inhibitor	1 mg	ant-cls
MG-132	26S proteasome inhibitor - Autophagy activator	5 mg	tlrl-mg132
ODN TTAGGG (A151)	cGAS inhibitor - TLR9 inhibitor - AIM2 inhibitor	1 mg	tlrl-ttag151-1
SB202190	MAP kinase inhibitor - Autophagy inducer	5 mg	tlrl-sb90

STING regulation

STING は、cGAS が感知した細胞質内 DNA に対する免疫応答で重要な役割を果たすことはよく知られているが、他の DNA または RNA センサーのシグナル伝達経路や、オートファジー、小胞体ストレスおよび代謝にも関与している。また、STING も他の PRR と同じく、適切な所在、タイミングおよび機能を保証するため、多数の翻訳後修飾によって調節されている (図 3)。

DNA 経路

STING は、cGAS 以外の DNA センサーとも関連していることが報告されており、IFI16 によるウイルス³⁹ または細菌⁴⁰ DNA 検出ならびに DDX41⁴¹ によるウイルス DNA の検出を介した STING シグナル伝達が報告されている。興味深いことに、STING は細胞質内の DNA センサーである AIM2 によって調節されているように思われる。Corrales らは、マウスマクロファージおよび樹状細胞において、AIM2 インフラマソームが細胞質内 DNA に対する応答時にカスパーゼ 1 を介してピロトーシスを誘導することにより、STING 経路を阻害したことを報告した²³。また、Liu らは、マウスマクロファージの *Mycobacterium bovis* 感染時に AIM2 が細胞質の細菌 DNA に結合し、STING 依存的な IFN-β およびオートファジーの誘導を阻害したことを明らかにした⁴²。また、STING は、ゲノム構造や修復機構にも関連しているように思われる。例えば、Malik らは STING がクロマチン凝縮を誘導すると主張し、この効果が免疫応答 (抗ウイルス応答など) または核膜関連疾患と関連している可能性があることを報告した⁴³。興味深いことに、DNA 損傷応答欠損型の乳がんにおいて、cGAS/STING 経路の細胞周期特異的な恒常的活性化が報告されている⁴⁴。これらの所見は、STING シグナル伝達を DNA 損傷センサーである MRE11 および DNA 複製 / 修復酵素である RAD51 (MRE11 を介して) と関連づけた他の報告と一致する^{45,46}。別の研究では、Cre/LoxP による遺伝子組換えが損傷 DNA の蓄積を引き起こし、最終的に STING の活性化を引き起こすことが明らかになった⁴⁷。また、DNA ウイルス感染後の STING シグナル伝達がカスパーゼ 1 介在性の cGAS 切断によって抑制されることを示唆する所見もある⁴⁸。さらに、cGAS/STING シグナル伝達は、酸化ストレスによって起こるようなミトコンドリア DNA (mtDNA) の細胞質への侵入に対する応答としても広く報告されている⁴⁹。

RNA 経路

STING は、さまざまなレベルで RNA 感知経路と相互作用していると考えられる。こうした相互作用は、MDA-5 および RIG-I⁵⁰ といった RNA センサー、ならびに RIG-I により活性化されたアダプタータンパク質 MAVS⁵¹ を介して直接起こる。また、STING は、細胞質 DNA の RNA へ (またはこの逆) の酵素的変換後も間接的に RNA 経

路に関与すると考えられている⁵²。実際、HSV-1 感染に対する防御としての RIG-I リガンド 5'ppp-dsRNA の有効性は STING の発現量と直接関連することから、RIG-I の抗ウイルスシグナル伝達における STING の重要性が示唆される⁵³。注目すべきことに、この傾向はマウスモデルにも当てはまり、5'ppp-dsRNA で処理した STING-KO マウスは HSV-1 に対して感染しやすく、同じ処理を行った WT マウスでは防御される⁵³。他の研究では RIG-I の活性化が STING の発現を誘導する⁵⁴ ことも報告されていることから、二者の機能的関連が示唆される。また、骨髄由来マクロファージの DNA 損傷が cGAS/STING 経路の活性化を引き起こすことにより I 型 IFN を誘導し、RIG-I を含む免疫遺伝子の発現増加を誘導することが確認されている⁵⁵。近年の研究で、マラリア感染モデルにおいて細胞質内核酸経路 (cGAS/STING または MDA5/MAVS) とエンドソーム内 RNA センサー TLR7 との重要な関連が報告されており⁵⁶、細胞質内核酸経路の活性化は SOCS1 を誘導し、これが TLR7 のアダプタータンパク質である MyD88 を阻害することが確認されている⁵⁶。さらに、病原体感染時の STING の二量体形成、移行および活性化は、RNA センサー TLR3 のアダプターである TRIF を必要とすることも明らかになった⁵⁷。

オートファジー

cGAS/STING シグナル伝達は、さまざまなレベルでオートファジーと関連していることが分かっている。例えば、cGAS は細胞質内 DNA を感知すると、p62 依存的な選択的オートファジーによって分解されることが報告されている⁵⁸。*Listeria innocua* などのグラム陽性菌感染時は、c-di-AMP の STING 依存的な感知により、食細胞がオートファジーを起こす⁵⁹。結核菌感染時は、cGAS/STING 経路が I 型 IFN 産生とオートファジー⁶⁰ の両方を惹起し、これには本菌の選択的オートファジー⁶¹ も含まれる。一方で、*Mycobacterium bovis* 感染時は、細胞質内 DNA センサー AIM2 が STING により誘導されるオートファジーを阻害することが報告されている⁴²。別の状況では cGAS および STING のそれぞれがオートファジータンパク質と相互作用するという報告もあるが、この相互作用の性質はいまだ明らかではない。例えば、cGAS と Beclin-1 の直接相互作用は前者による 2'3'-cGAMP の産生を抑制し⁶²、STING の恒常的活性化を防ぐことにより、結果的に I 型 IFN の過剰産生を防ぐ。また、STING は活性化すると、Atg9a に依存するオートファジー様プロセスによって小胞体 (ER) からゴルジ体へと移行すると考えられている⁶³。

小胞体ストレスとアポトーシス

アルコール性肝疾患における STING/IRF3 経路の役割として、エタノール誘導性の小胞体ストレスが STING を介して IRF3 の活性化およびリン酸化を引き起こすことが報告されている。これが p-IRF3 とアポトーシス促進タンパク質 Bax との相互作用を惹起し、最終的に肝細胞のアポトーシスを引き起こすが⁶⁴、のちにこれが STING および IRF3 依存性であることが報告されている⁶⁵。別の研究で、Bax/Bak 介在性のアポトーシスによって生成された DNA が cGAS/STING 経路を活性化し、I 型 IFN を誘導することが確認されたほか、この応答が Apaf 1、カスパーゼ -3/7 およびカスパーゼ -9 といったアポトーシス性カスパーゼによって遮断されることも明らかになった⁶⁶。また、B 細胞を用いた試験で、STING の機能が IRE 1/XBP-1 経路を介して伝達される小胞体ストレス応答に依存することが明らかになり、STING アゴニストがミトコンドリア介在性のアポトーシスを惹起することが分かった⁶⁷。さらに、*Mycobacterium bovis* 感染時の小胞体ストレス誘導性のアポトーシスが、STING/IRF3 経路と関連していることも明らかになった⁶⁸。

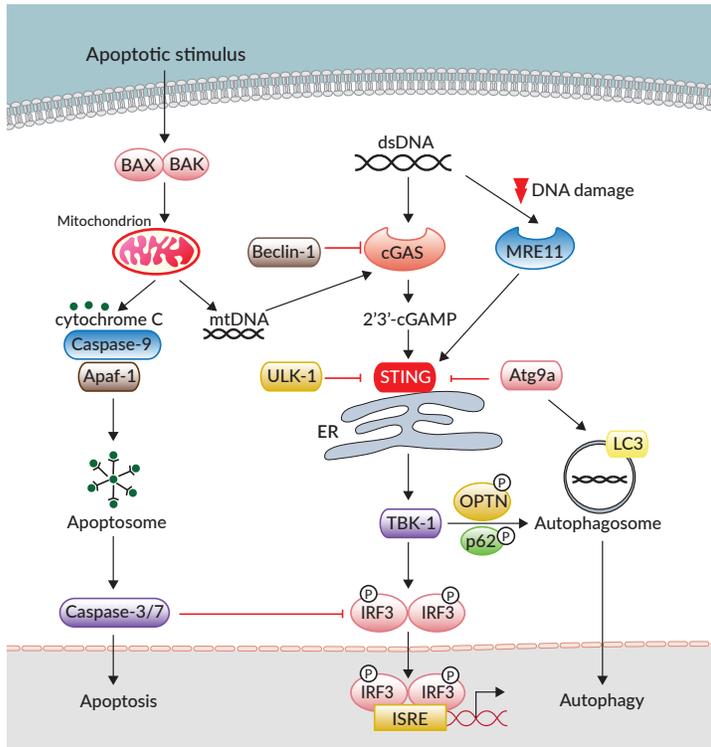


Figure 3: Regulation of STING signaling.

翻訳後調節

STING は、その活性化から分解に至るまで、さまざまな翻訳後修飾を受けることが報告されている。しかし、こうした修飾の順序はまだ完全には把握されていない。STING も cGAS も、シグナル伝達の比較的早期に TRIM38 により SUMO 化され、安定すると考えられている⁶⁹。STING の活性化には、DHHC タンパク質によるパルミトイル化が必要であると考えられている³⁶。STING は TBK1 によってリン酸化されると IRF3 への結合が可能になるが、STING の分解には ULK1 によるリン酸化が必要であると考えられている⁷⁰。また、ユビキチンリガーゼによる STING のユビキチン化が、TBK1 の動員を促進させ (TRIM32、TRIM56 または AMFR)、分解を可能にする (RNF5)、または分解を防ぐ (RNF26) といったさまざまな目的に寄与していると考えられている⁷⁰。膜貫通ドメインが欠失したヒト STING の転写産物アイソフォーム STING-β は、2'3'-cGAMP および他の変換分子 (TBK1 など) を隔離することにより、STING の機能を阻害することが分かっている⁷¹。

Genetic variation of STING

ヒト STING は遺伝子 Tmem173 によってコードされており、この遺伝子は集団内に数種のバリエーションが存在する。近年の研究で、このバリエーション間の配列の差異が STING の機能に著明な影響を及ぼし、ひいてはヒトの健康に影響を与えることが明らかになった (図 4)。

ヒト STING バリエーションに関する初期の研究で、バリエーション間で微生物 CDN に対する応答性に大きな差があることが示唆された。例えば、バリエーション R232H および HAQ (R71H-G230A-R293Q) は、ヒト集団の約 60% を占める最も一般的なバリエーションである 232R-RGR (71R-230G-293R) と比較して c-di-GMP および c-di-AMP に対する感受性が著しく低い⁷²。また、HAQ バリエーションは、2'3'-cGAMP および強力な合成 CDN STING アゴニストである 2'3'-c-di-AM(PS)2(Rp,Rp) に応答しないヌルアレルであることも確認されている⁷³。STING-HAQ の機能に関する未解決問題は、とりわけ本バリエーションを有する THP1 細胞に関係している。

このほか、STING 機能の喪失または増強を引き起こす遺伝子バリエーションも報告されている。選択的スプライシングによりエクソン 7 を欠損した STING のアイソフォームが同定されており、TBK1 に結合することができないため、I 型 IFN 産生の優性阻害調節因子として作用する⁷⁴。しかしながら、この STING バリエーションは NF-κB 経路を阻害しない。STING には、インターフェロン誘導遺伝子 (ISG) の過剰な活性化を引き起こす変異も報告されており、過剰な炎症、皮膚および肺の組織障害ならびに異常抗体産生を特徴とする小児疾患である乳児発症性 STING 関連血管炎 (SAVI) の患者には、この変異が認められる。SAVI 患者は、エクソン 5 に恒常的な I 型 IFN 産生を引き起こす四つの変異 (V147L、N154S、V155M または V147M) のうち、いずれか一つの変異があり、その機序は不明であるが、おそらく STING の恒常的な二量体形成によると考えられる^{22, 75, 76, 77}。近年、SAVI 様患者において C206Y、R281Q および R284G というさらに三つの機能獲得型変異が発見された⁷⁸。以上の所見から、より病原性の高い STING アレルが発見される日も近いことが示唆される。また、凍傷状狼瘡を呈する家族のなかで、別の STING の優性機能獲得型変異 (G166E) も同定されている⁷⁹。

Table 4: STING gene variants

STING VARIANT	DESCRIPTION	CAT.CODE*
STING-WT	R232 isoform	puno1-hstingwt
STING-WT-HA	HA-tagged coding sequence	puno1ha-hsting
hSTING-A162	A162 isoform (S162A)	puno1-hsting-a162
hSTING-A230	A230 isoform (G230A)	puno1-hsting-a230
hSTING-H232	H232 isoform (R232H)	puno1-hsting-h232
hSTING-HAQ	HAQ (R71H-G230A-R293Q) isoform	puno1-hsting-haq
hSTING-M155	M155 isoform (V155M)	puno1-hsting-m155
hSTING-MRP	Isoform lacking exon 7	puno1-hsting-mrp
hSTING-N200	N200 isoform (I200N)	puno1-hsting-n200
hSTING-S154	S154 isoform (N154S)	puno1-hsting-s154

* All plasmids are provided as 20 μg of lyophilized DNA.

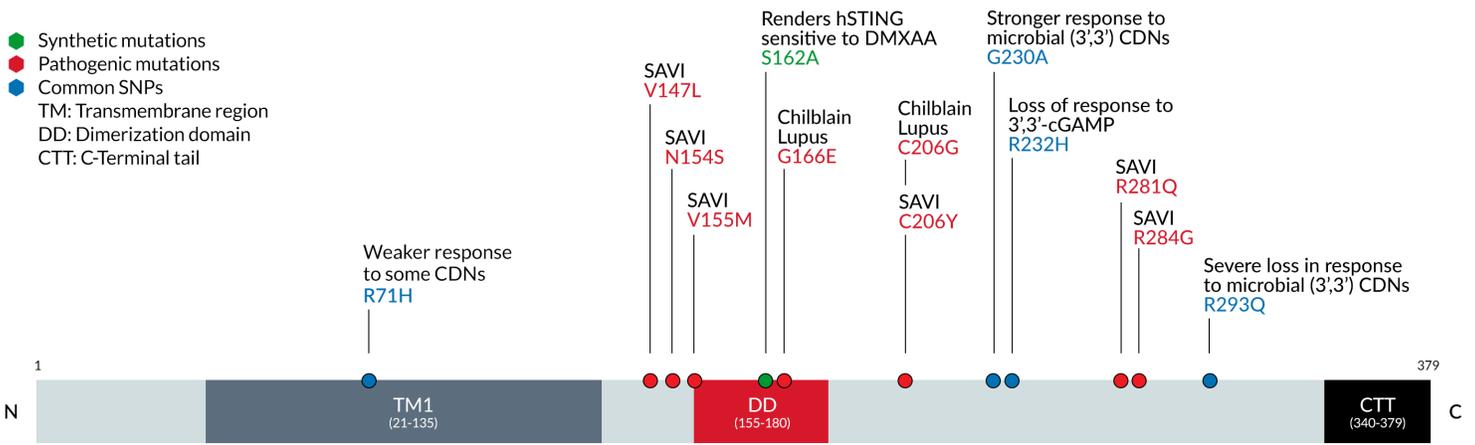


Figure 4: Schematic of human STING genetic variants and their functional effect or disease association.

Therapeutic targeting of STING

cGAS/STING 経路は、DNA センサー (AIM2 および IFI16) および RNA センサー (RIG-I および MDA5) といった他の自然免疫経路と相互作用する。このため STING は、感染症、がんおよび自己免疫疾患といった多数の疾患に関与している。

ウイルス感染

研究者は、STING が発見されるはるか以前に、ワクチンアジュバントとして CDN STING アゴニストの研究をしていた⁸⁰。cGAS または他のセンサーがウイルス DNA (ヘルペスウイルスなど) または RNA (コロナウイルスなど) を検出すると、STING が活性化し、I 型 IFN による頑強な抗ウイルス応答を誘導する⁸¹。また、STING の cGAS 非依存的な活性化も報告されており、エンベロープ型 RNA ウイルスは宿主細胞膜に融合し、STING と直接相互作用し、STING を活性化する³³。興味深いことに、感染細胞で cGAS により産生された 2'3'-cGAMP は、ウイルス粒子内を移動⁸²、またはギャップ結合を經由して⁸³、隣接細胞に到達することにより、局所的な抗ウイルス応答を伝播する。注目すべきこととして、多くのウイルスが、直接または間接的に宿主の STING シグナル伝達を阻害するペプチドおよびタンパク質を放出する。例えば、デングウイルスは STING にプロテアーゼ複合体 NS2B/3 を結合させて切断し、C 型肝炎ウイルスは STING にタンパク質 NS4B を結合させて不活性化⁵⁰。また、HIV-1 感染に必要とされるミトコンドリア局在タンパク質 NLRX1 のように、ある種の宿主内因性因子はウイルスに攻撃されると、STING シグナル伝達を遮断する⁸⁴。これらの所見は、ウイルス病原体と宿主免疫との進化的競争をよく表している。

細菌感染

細菌は CDN を産生するが、細菌感染時の STING シグナル伝達は、主として cGAS による 2'3'-cGAMP 産生に依存している。cGAS を介して STING を活性化する菌種としては、ミコバクテリア、レジオネラ、リステリア、赤痢菌、フランシセラ、クラミジア、ナイセリアおよび B 群レンサ球菌が挙げられる⁴⁹。かくして、マウスにおける肺炎レンサ球菌をはじめ、多種多様な細胞および動物の細菌感染モデルで STING 依存的な I 型 IFN 産生が報告されている⁸⁵。一方、細菌 CDN で直接 STING を活性化する例としては結核菌があり、この菌は細胞質内に c-di-AMP を放出する²⁴。また、リステリア菌の感染時も c-di-AMP を放出すると考えられているが、細菌 DNA と比較した場合のその重要性と、これにより生じる STING 誘導はいまだ明らかではない^{86,87}。

がん

腫瘍 DNA は cGAS/STING 経路を介して抗原提示細胞の活性化を誘導し、抗原特異的な細胞傷害性の CD8+ T 細胞が活性化され、抗腫瘍免疫に寄与する。この免疫監視機構は、とりわけ乳がん⁸⁸、大腸がん⁸⁹ およびメラノーマ⁹⁰ のモデルで報告されている。また、この機構は、放射線照射で死滅した腫瘍細胞により放出される免疫賦活性 DNA によって、放射線療法の有効性を増強することが分かっている⁹¹。この所見に基づき、現在、固形腫瘍および血液がんの第 I 相臨床試験で合成 CDN STING アゴニストである 2'3'-c-di-AM(PS)2 (Rp/Rp) の評価が行われている⁹²。STING 活性の欠失または過剰も、それぞれ、がんに関与すると考えられている。前者は、腫瘍抑制性インターロイキン-22 結合タンパク質誘導の欠落により、腫瘍細胞の生存に寄与する⁹³。実際、多くの腫瘍が活性化された cGAS および STING を持たない⁸⁹。一方で、STING が過剰な場合、大腸炎⁹⁴ および脳転移⁵¹ のモデルで報告されているように、過剰なサイトカイン産生によって起こる炎症性腫瘍形成に寄与する。また、STING の活性化は、IDO⁹⁵ および PD-L1⁴⁴ といったエフェクター T 細胞を阻害する因子の発現を誘導するという所見もあり、ある種のがんにおける STING の有害な役割を裏付けている。したがって、cGAS/STING 経路に関連するがん治療では、腫瘍および健康細胞における cGAS/STING 経路の機能的活性を考慮に入れる必要がある。

自己免疫

細胞質に自己核酸 (DNA、RNA または DNA/RNA ハイブリッド) が蓄積すると、cGAS/STING シグナル伝達の恒常的活性化および炎症性サイトカインの産生を引き起こし、慢性化すると、自己免疫疾患を引き起こす。こうした疾患に共通する病理学的特性は、エカルディ・グティエール症候群 (AGS) における変異 Tbx1 または RNase H2⁴⁹、あるいは X 連鎖性網状色素異常症 (XLRPD) における変異 POLA1⁹⁶ にみられるような、DNA または RNA の酵素的処理の調節不全である。一方、このような自己炎症は、ループス様症候群⁷⁵ または SAVI²² のように、STING 自体の変異によって恒常的活性化を引き起こすこともある。自己炎症を引き起こす STING 変異は現時点で少なくとも 8 個同定されており、その一部 (V147L、N154S および V155M など) は STING の小胞体からの恒常的な移動を誘導すると考えられている³⁴。一方、ループス患者では対照被験者と比較して cGAS 発現が高く、末梢血中に 2'3'-cGAMP が検出された患者は症状の重症度が高かったことも報告されている⁹⁷。以上の所見に基づき、cGAS または STING アンタゴニストを含む cGAS/STING シグナル伝達の阻害剤の研究が自己免疫疾患の治療薬

の候補として進められている。

Conclusion

10年間に及ぶ研究で、STINGがさまざまな状況で細胞質内核酸に対する免疫応答の重要なアダプターとして機能していることが明らかになった。STINGとそのシグナル伝達の活性化または抑制は、微生物感染、がんおよび自己免疫疾患を含む多くの治療領域で強い関心を呼んでいる(図5)。STINGバリエーションの研究は、結晶化、遺伝学および機能的特性の解析により大幅に進んだが、より高度なSTING調節機構が発見されるたび、解明しなければならない問題はますます増えている。その一例として、I型IFN産生と脂質代謝との間に、DNA非依存的なSTING活性化を誘導し、ウイルス感染に対抗するための興味深い調節ループが発見されている⁹⁸。また、STINGと他の核酸センサーの経路(RIG-I/MDA-5、AIM2およびTLR)は同一の下流シグナル伝達に収束するため、炎症性の自然および適応免疫応答を調節する治療薬を開発するためには、これらの複雑な相互作用をより正確に理解する必要がある。その上で、こうした分子の適切な*in vivo*での運搬方法送を確立することが、次の課題となるであろう。

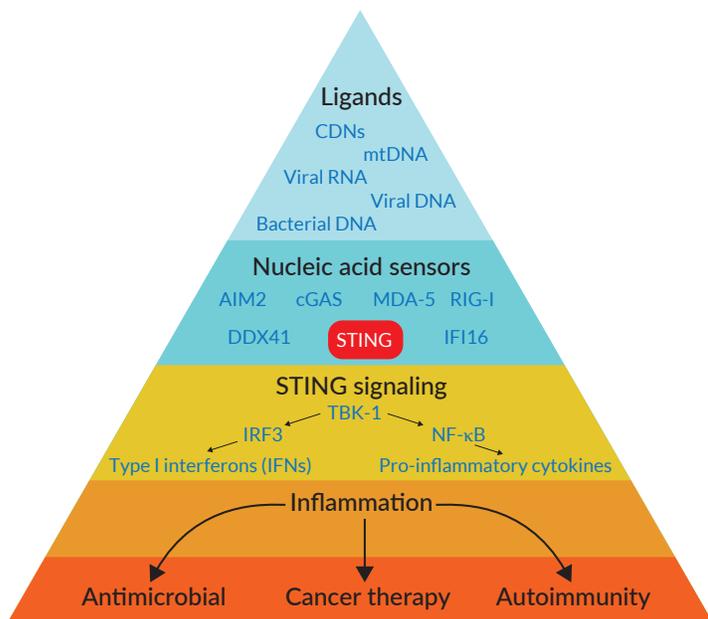


Figure 5: Central role of STING in sensing nucleic acids and in inflammation.

Abbreviations

CDNs: cyclic dinucleotides
cGAS: cyclic GMP-AMP synthase
ER: endoplasmic reticulum
IFNs: interferons
IRF3: interferon regulatory factor 3
ISGs: interferon-stimulated genes
ISRE: interferon-responsive element
NF-κB: nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells
PRR: pattern recognition receptor
SAVI: STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy
SNP: single nucleotide polymorphism
STING: stimulator of interferon genes
TBK1: TANK-binding-kinase-1
TNF-α: tumor necrosis factor alpha

References

1. Barbalat R. et al., 2011. Nucleic Acid Recognition by the Innate Immune System. Annual Review of Immunology 29: 185-214.
2. Ishikawa H., and Barber G.N. 2008. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. Nature 455: 674-8.
3. Zhong B. et al., 2008. The Adaptor Protein MITA Links Virus-Sensing Receptors to IRF3 Transcription Factor Activation. Immunity 29: 538-50.
4. Burdette D.L. et al., 2011. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. Nature 478: 515-8.
5. Sun L. et al., 2013. Cyclic GMP-AMP Synthase Is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway. Science 339: 786-91.
6. Wu J. et al., 2013. Cyclic GMP-AMP Is an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA. Science 339: 826-30.
7. Ishikawa H. et al., 2009. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. Nature 461: 788-92.
8. Abe T. and Barber G.N., 2014. Cytosolic-DNA-Mediated, STING-Dependent Proinflammatory Gene Induction Necessitates Canonical NF-κB Activation through TBK1. Journal of Virology 88:5328-41.
9. Karaolis D.K.R. et al., 2005. c-di-GMP (3'-5'-Cyclic Diguanylic Acid) Inhibits Staphylococcus aureus Cell-Cell Interactions and Biofilm Formation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49: 1029-38.
10. Ogunniyi A.D. et al., 2008. c-di-GMP is an effective immunomodulator and vaccine adjuvant against pneumococcal infection. Vaccine 26: 4676-85.
11. Amikam D. et al., 1995. The novel cyclic dinucleotide 3'-5' cyclic diguanylic acid binds to p21ras and enhances DNA synthesis but not cell replication in the Molt 4 cell line. Biochemical Journal 311: 921-7.
12. Karaolis D.K.R. et al., 2005. 3',5'-Cyclic diguanylic acid (c-di-GMP) inhibits basal and growth factor-stimulated human colon cancer cell proliferation. Biochemical and Biophysical Research Communications 329: 40-5.
13. Steinberger O. et al., 1999. Elevated expression of the CD4 receptor and cell cycle arrest are induced in Jurkat cells by treatment with the novel cyclic dinucleotide 3',5'-cyclic diguanylic acid. FEBS Letters 444: 125-9.
14. Lioux T. et al., 2016. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Cyclic Adenosine-Inosine Monophosphate (cAIMP) Analogs That Activate Stimulator of Interferon Genes (STING). Journal of Medicinal Chemistry 59: 10253-67.
15. Parvatiyar K. et al., 2012. The helicase DDX41 recognizes the bacterial secondary messengers cyclic di-GMP and cyclic di-AMP to activate a type I interferon immune response. Nat Immunol 13: 1155-61.
16. Omura H. et al., 2016. Structural and Functional Analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. Scientific Reports 6: 34756.
17. McFarland A.P. et al., 2017. Sensing of Bacterial Cyclic Dinucleotides by the Oxidoreductase RECON Promotes NF-κB Activation and Shapes a Proinflammatory Antibacterial State. Immunity 46: 433-45.
18. Ching L.M. et al., 1991. Haematological effects in mice of the antitumour agents xanthenone-4-acetic acid, 5,6-dimethyl-xanthenone-4-acetic acid [correction of 5,6-methyl-] and flavone acetic acid. Cancer chemotherapy and pharmacology 28: 414-9.
19. Lara Jr P.N. et al., 2011. Randomized Phase III Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without the Vascular Disrupting Agent Vandimezan (ASA404) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 29: 2965-71.
20. Prantner D. et al., 2012. 5,6-Dimethylxanthenone-4-acetic Acid (DMXAA) Activates Stimulator of Interferon Gene (STING)-dependent Innate Immune Pathways and Is Regulated by Mitochondrial Membrane Potential. Journal of Biological Chemistry 287: 39776-88.
21. Conlon J. et al., 2013. Mouse, but not Human STING, Binds and Signals in Response to the Vascular Disrupting Agent 5,6-Dimethylxanthenone-4-Acetic Acid. The Journal of Immunology 190: 5216-25.
22. Liu Y. et al., 2014. Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. New England Journal of Medicine 371: 507-18.
23. Corrales L. et al., 2015. Direct Activation of STING in the Tumor Microenvironment Leads to Potent and Systemic Tumor Regression and Immunity. Cell Reports 11: 1018-30.
24. Dey B. et al., 2015. A bacterial cyclic dinucleotide activates the cytosolic surveillance pathway and mediates innate resistance to tuberculosis. Nature medicine 21: 401-6.
25. Kim S. et al., 2013. Anticancer Flavonoids Are Mouse-Selective STING Agonists. ACS Chemical Biology 8: 1396-401.
26. Dey R.J. et al., 2017. Inhibition of innate immune cytosolic surveillance by an M. tuberculosis phosphodiesterase. Nat Chem Biol 13: 210-7.
27. Burdette D.L., and Vance R.E. 2013. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol. Nat Immunol 14: 19-26.
28. Lau L. et al., 2015. DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. Science 350: 568-71.
29. Aguirre S. et al., 2017. Dengue virus NS2B protein targets cGAS for degradation and prevents mitochondrial DNA sensing during infection. Nature microbiology 2: 17037.
30. Liu Y. et al., 2015. Hepatitis B Virus Polymerase Disrupts K63-Linked Ubiquitination of STING To Block Innate Cytosolic DNA-Sensing Pathways. Journal of Virology 89: 2287-300.
31. Christensen M.H. et al., 2016. HSV-1 ICP27 targets the TBK1-activated STING signalsome to inhibit virus-induced type I IFN expression. The EMBO Journal 35: 1385-99.
32. Fu Y.Z. et al., 2017. Human Cytomegalovirus Tegument Protein UL82 Inhibits STING-Mediated Signaling to Evade Antiviral Immunity. Cell Host & Microbe 21: 231-43.
33. Holm C.K. et al., 2016. Influenza A virus targets a cGAS-independent STING pathway that controls enveloped RNA viruses. Nat Commun 7: 10680.
34. Dobbs N. et al., 2015. STING Activation by Translocation from the ER Is Associated with Infection and Autoinflammatory Disease. Cell Host & Microbe 18: 157-68.
35. Steinhagen F. et al., 2017. Suppressive oligodeoxynucleotides containing TTAGGG motifs inhibit cGAS activation in human monocytes. Eur J Immunol. Dec 7 [Epub ahead of print].
36. Mukai K. et al., 2016. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. Nature Communications 7: 11932.
37. Pokatayev V. et al., 2016. RNase H2 catalytic core Aicardi-Goutières syndrome-related mutant invokes cGAS-STING innate immune-sensing pathway in mice. The Journal of Experimental Medicine 213: 329-

36. **Chen Y. et al., 2017.** P38 Inhibition Provides Anti-DNA Virus Immunity by Regulation of USP21 Phosphorylation and STING Activation. *J Exp Med.* 214: 991-1010. **39. Dutta D. et al., 2015.** BRCA1 Regulates IFI16 Mediated Nuclear Innate Sensing of Herpes Viral DNA and Subsequent Induction of the Innate Inflammasome and Interferon- β Responses. *PLoS Pathogens* 11: e1005030. **40. Diner B.A. et al., 2015.** The functional interactome of PYHIN immune regulators reveals IFIX is a sensor of viral DNA. *Molecular Systems Biology* 11: 787. **41. Zhang Z. et al., 2011.** The helicase DDX41 senses intracellular DNA mediated by the adaptor STING in dendritic cells. *Nature immunology* 12: 959-65. **42. Liu C. et al., 2016.** AIM2 inhibits autophagy and IFN- β production during *M. bovis* infection. *Oncotarget* 7: 46972-87. **43. Malik P. et al., 2014.** NET23/STING Promotes Chromatin Compaction from the Nuclear Envelope. *PLoS ONE* 9: e111851. **44. Parkes E.E. et al., 2017.** Activation of STING-Dependent Innate Immune Signaling By S-Phase-Specific DNA Damage in Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 109: 199. **45. Kondo T. et al., 2013.** DNA damage sensor MRE11 recognizes cytosolic double-stranded DNA and induces type I interferon by regulating STING trafficking. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 2969-74. **46. Bhattacharya S. et al., 2017.** RAD51 interconnects between DNA replication, DNA repair and immunity. *Nucleic Acids Research* 45: 4590-605. **47. Pépin G. et al., 2016.** Cre-dependent DNA recombination activates a STING-dependent innate immune response. *Nucleic Acids Research* 44: 5356-64. **48. Wang Y. et al., 2017.** Inflammasome Activation Triggers Caspase-1-Mediated Cleavage of cGAS to Regulate Responses to DNA Virus Infection. *Immunity* 46: 393-404. **49. Chen Q. et al., 2016.** Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol* 17: 1142-9. **50. Maringer K., and Fernandez-Sesma A. 2014.** Message in a bottle: lessons learned from antagonism of STING signalling during RNA virus infection. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 25: 669-79. **51. Zevini A. et al., 2017.** Crosstalk between Cytosolic RIG-I and STING Sensing Pathways. *Trends in Immunology* 38: 194-205. **52. Suspène R. et al., 2017.** Self-cytoplasmic DNA upregulates the mutator enzyme APOBEC3A leading to chromosomal DNA damage. *Nucleic Acids Research* 45: 3231-41. **53. Liu Y. et al., 2017.** RIGulation of STING expression: at the crossroads of viral RNA and DNA sensing pathways. *Inflammation and cell signaling* 4: e1491. **54. Goulet M.-L. et al., 2013.** Systems Analysis of a RIG-I Agonist Inducing Broad Spectrum Inhibition of Virus Infectivity. *PLOS Pathogens* 9: e1003298. **55. Härtlova A. et al., 2015.** DNA Damage Primes the Type I Interferon System via the Cytosolic DNA Sensor STING to Promote Anti-Microbial Innate Immunity. *Immunity* 42: 332-43. **56. Yu X. et al., 2016.** Cross-Regulation of Two Type I Interferon Signaling Pathways in Plasmacytoid Dendritic Cells Controls Anti-malaria Immunity and Host Mortality. *Immunity* 45: 1093-107. **57. Wang X. et al., 2016.** STING Requires the Adaptor TRIF to Trigger Innate Immune Responses to Microbial Infection. *Cell Host & Microbe* 20: 329-41. **58. Chen M. et al., 2016.** TRIM14 Inhibits cGAS Degradation Mediated by Selective Autophagy Receptor p62 to Promote Innate Immune Responses. *Molecular Cell* 64: 105-19. **59. Moretti J. et al., 2017.** STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum. *Cell* 171:1-15. **60. Shibutani S.T. et al., 2015.** Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol* 16: 1014-24. **61. Watson R.O. et al., 2015.** The cytosolic sensor cGAS detects Mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell host & microbe* 17: 811-9. **62. Liang Q. et al., 2014.** Crosstalk between the cGAS DNA Sensor and Beclin-1 Autophagy Protein Shapes Innate Antimicrobial Immune Responses. *Cell Host & Microbe* 15: 228-38. **63. Saitoh T. et al., 2009.** Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106: 20842-6. **64. Petrasek J. et al., 2013.** STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 16544-9. **65. Iracheta-Vellve A. et al., 2016.** Endoplasmic Reticulum Stress-induced Hepatocellular Death Pathways Mediate Liver Injury and Fibrosis via Stimulator of Interferon Genes. *Journal of Biological Chemistry* 291: 26794-805. **66. White Michael J. et al., 2014.** Apoptotic Caspases Suppress mtDNA-Induced STING-Mediated Type I IFN Production. *Cell* 159: 1549-62. **67. Tang C.-H.A. et al., 2016.** Agonist-Mediated Activation of STING Induces Apoptosis in Malignant B Cells. *Cancer Research* 76: 2137-52. **68. Cui Y. et al., 2016.** Mycobacterium bovis Induces Endoplasmic Reticulum Stress Mediated-Apoptosis by Activating IRF3 in a Murine Macrophage Cell Line. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6: 182. **69. Hu M.-M. et al., 2016.** Sumoylation Promotes the Stability of the DNA Sensor cGAS and the Adaptor STING to Regulate the Kinetics of Response to DNA Virus. *Immunity* 45: 555-69. **70. Chiang C., and Gack M.U. 2017.** Post-translational Control of Intracellular Pathogen Sensing Pathways. *Trends in Immunology* 38: 39-52. **71. Wang P-H. et al., 2018.** A novel transcript isoform of STING that sequesters cGAMP and dominantly inhibits innate nucleic acid sensing. *Nucleic Acids Res. Mar 14* [Epub ahead of print]. **72. Yi G. et al., 2013.** Single Nucleotide Polymorphisms of Human STING Can Affect Innate Immune Response to Cyclic Dinucleotides. *PLOS ONE* 8: e77846. **73. Patel S. et al., 2017.** The Common R71H-G230A-R293Q Human TMEM173 Is a Null Allele. *The Journal of Immunology* 198: 776-87. **74. Chen H. et al., 2014.** An Alternative Splicing Isoform of MITA Antagonizes MITA-Mediated Induction of Type I IFNs. *The Journal of Immunology* 192: 1162-70. **75. Jeremiah N. et al., 2014.** Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *The Journal of Clinical Investigation* 124: 5516-20. **76. Munoz J. et al., 2015.** Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy : A mimic of childhood granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Dermatology* 151: 872-7. **77. Warner J.D. et al., 2017.** STING-associated vasculopathy develops independently of IRF3 in mice. *J Exp Med.* 214: 3279-92. **78. Melki I. et al., 2017.** Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140: 543-52.e5. **79. König N. et al., 2017.** Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76: 468-72. **80. Dubensky T.W. et al., 2013.** Rationale, progress and development of vaccines utilizing STING-activating cyclic dinucleotide adjuvants. *Therapeutic Advances in Vaccines* 1: 131-43. **81. Ma Z., and Damania B. 2016.** The cGAS-STING Defense Pathway and Its Counteraction by Viruses. *Cell Host & Microbe* 19: 150-8. **82. Gentili M. et al., 2015.** Transmission of innate immune signaling by packaging of cGAMP in viral particles. *Science* 349: 1232-6. **83. Ablasser A. et al., 2013.** cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature* 498: 380-4. **84. Guo H. et al., 2016.** NLRX1 sequesters STING to negatively regulate the interferon response, thereby facilitating the replication of HIV-1 and DNA viruses. *Cell Host and Microbes.* 19: 515-28. **85. Mitzel D.N. et al., 2014.** Age-Enhanced Endoplasmic Reticulum Stress Contributes to Increased Atg9A Inhibition of STING-Mediated IFN- β Production during *Streptococcus pneumoniae* Infection. *The Journal of Immunology* 192: 4273-83. **86. Hansen C. et al., 2014.** Listeria monocytogenes induces IFN β expression through an IFI16-, cGAS- and STING-dependent pathway. *The EMBO Journal* 33: 1654-66. **87. Archer K.A. et al., 2014.** STING-Dependent Type I IFN Production Inhibits Cell-Mediated Immunity to Listeria monocytogenes. *PLOS Pathogens* 10: e1003861. **88. Chandra D. et al., 2014.** STING Ligand c-di-GMP Improves Cancer Vaccination against Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunology Research* 2: 901-10. **89. Xia T. et al., 2016.** Deregulation of STING Signaling in Colorectal Carcinoma Constrains DNA Damage Responses and Correlates With Tumorigenesis. *Cell Reports* 14: 282-97. **90. Demaria O. et al., 2015.** STING activation of tumor endothelial cells initiates spontaneous and therapeutic antitumor immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112: 15408-13. **91. Deng L. et al., 2014.** STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 41: 843-52. **92. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675439?term=adu-s100&rank=1>** **93. Ahn J., Konno H., and Barber G.N. 2015.** Diverse roles of STING-dependent signaling on the development of cancer. *Oncogene* 34: 5302-8. **94. Zhu Q. et al., 2014.** Cutting Edge: STING Mediates Protection against Colorectal Tumorigenesis by Governing the Magnitude of Intestinal Inflammation. *The Journal of Immunology* 193: 4779-82. **95. Lemos H. et al., 2016.** STING Promotes the Growth of Tumors Characterized by Low Antigenicity via IDO Activation. *Cancer Research* 76: 2076-81. **96. Starokadomskyy P. et al., 2016.** DNA polymerase- α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol* 17: 495-504. **97. An J. et al., 2017.** Expression of Cyclic GMP-AMP Synthase in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 69: 800-7. **98. York Autumn G. et al., 2015.** Limiting Cholesterol Biosynthetic Flux Spontaneously Engages Type I IFN Signaling. *Cell* 163: 1716-29.

InvivoGen
intofocus

For more information
please visit : www.invivogen.com

STING: STIMULATOR OF INTERFERON GENES

EUROPE

5, rue Jean Rodier
F-31400 Toulouse
France
Tel: +33 (0)5 62 71 69 39
Fax: +33 (0)5 62 71 69 30
info.eu@invivogen.com

USA

10515 Vista Sorrento Parkway
San Diego, CA 92121
Tel: +1 888 457 5873
Fax: +1 858 457 5843
info@invivogen.com

ASIA

Unit 106, 1F, 15W Phase 3,
Hong Kong Science Park,
Pak Shek Kok,
Hong Kong
Tel: +852 3622 3480
Fax: +852 3622 3483
info.hk@invivogen.com