

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 糸山 智

重症急性呼吸器症候群（SARS）は、SARS コロナウイルス（SARS-CoV）による新興感染症であるが、他のコロナウイルス感染症と比較して、明らかに致死率が高い。本研究は SARS の重症化機構の一部を明らかにすることを目的とし、重症化に関与すると予想されるレニンアンギオテンシン系について、その構成要素であるアンギオテンシン変換酵素（ACE）と、構成要素でありつつ SARS-CoV のウイルスレセプターでもある ACE2 の遺伝的多型と、SARS-CoV の感染、SARS の発症と重症化との関連を解析している。さらに ACE2 遺伝子の新たに発見したエクソンの検討と、ACE の遺伝的多型の ACE 発現に与える影響の検討を行い、以下の結果を得ている。

1. ベトナム人の SARS を発症し回復した人とコントロールのゲノムを用いて、ACE 遺伝子のイントロン 16 に存在する挿入、欠失の多型と、SARS の重症度との関連を解析した結果、非低酸素血症群と比較して、低酸素血症群では ACE 遺伝子の欠失アリの頻度が有意に高いことが示された。性別、年齢、ウイルス曝露の程度と合わせたロジスティック解析から、個体の欠失アリの保有数は独立した SARS 重症化のリスクファクターである可能性が示唆された。また、この遺伝的多型は SARS-CoV の感染と SARS の発症には関与していなかった。
2. 同じゲノムを用いて、ACE2 の遺伝的多型と SARS の関連を解析した結果、ベトナム人では、ACE2 遺伝子のエクソンとプロモーター領域に 19 ヶ所の一塩基多型（SNP）が存在したが、いずれの SNP も SARS との関連は示されなかった。

3. ACE2 遺伝子の全長 cDNA クローニングの結果、エクソン 1 において 5' 側に伸長するバリエーションの存在と、エクソン 1 よりも 5' 側に新しいエクソンが存在することが示された。様々な臓器由来の total RNA を用いた RT-PCR の結果、この新しいエクソン領域は SARS-CoV の感染と複製の場と考えられている気道や小腸で発現していることが示された。さらに、この遺伝子には複数の転写開始点が存在する可能性が示された。
4. ACE 遺伝子の挿入、欠失多型について、遺伝子型がヘテロであるヒト末梢白血球 (WBC)、気管支上皮細胞 (BEC)、臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて、アレル特異的 mRNA の発現量を検討した結果、欠失アレル由来の mRNA は挿入アレル由来の mRNA に対して発現量が多く、WBC では 1.63 倍、BEC では 3.02 倍、HUVEC では 3.57 倍であった。すなわち、SARS の炎症の場である気道上皮や血管内皮において、ACE 遺伝子のこの多型はより重要である可能性が示された。

以上、本論文は ACE の遺伝的多型と SARS の重症度との関係と、炎症の場におけるこの多型の ACE 発現に与える影響の大きさを示すことにより、レニンアンギオテンシン系が SARS 重症化機構に関与する一端を明らかにした。さらに、本研究は SARS-CoV のウイルスレセプターでもある ACE2 遺伝子の、これまでに知られていなかった新しいエクソンの存在を明らかにした。これらの結果は今後の SARS の研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。