

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 濱野 栄美

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り、高い致死率が報告されている。本研究は SARS-CoV 感染における宿主側要因の遺伝子多型が SARS-CoV 感染・SARS 発症に与える影響を明らかにすることを目的とし、自然免疫に重要な役割を担っているインターフェロン(IFN)誘導性細胞内抗ウイルス蛋白の遺伝子多型と SARS-CoV 感染との関連解析を行った。症例対照研究によりオリゴアデニル酸合成酵素(OAS)1 遺伝子の一塩基多型(SNP)と SARS-CoV 感染に関連が見出された。このためこれらの SNPs が SARS-CoV 感染において疾患感受性に寄与する機序を明らかにするため、ヒト気管支上皮細胞における OAS1 mRNA の発現解析を行い、以下の結果を得ている。

1. ベトナム人の SARS 患者を対象に行った疾患関連解析で、*OAS1* 遺伝子の exon3 A/G, intron5 A/G, exon6 A/G SNP において G アリルが SARS-CoV 感染者に多く、A アリルが非感染者に多く認められた。この3つの SNPs からは A-A-A, G-A-A, G-G-G の3つのハプロタイプが推定され、A-A-A が SARS-CoV 感染抵抗性、G-G-G が SARS-CoV 感染感受性と考えられた。
2. *OAS1* 遺伝子全長の SNP 解析および *OAS2*, *OAS3* 遺伝子を含む *OAS1* 近傍の遺伝子上の SNP 連鎖解析から、exon3 A/G, intron5 A/G, exon6 A/G 以外に SARS-CoV 感染により強く関連する多型は認められなかった。
3. 疾患関連解析の結果を *OAS1* の機能の面から検討するため、気道上皮細胞において、*OAS1* 多型と発現・機能解析を行った。ヒト気管支上皮細胞において *OAS1* ハプロタイプと産生される *OAS1* transcript の種類と量を RT-PCR 法で検討したとこ

る、細胞をアポトーシスに誘導する p48 蛋白に翻訳される 9-2 transcript は inron5 A アリルするとき、すなわち *OAS1* ハプロタイプ A-A-A, G-A-A の細胞のみで発現が認められ、G-G-G の同型接合体細胞では発現が認められなかった。IFN 刺激を加えた後も G-G-G の細胞では 9-2 transcript の発現はほとんど誘導されなかった。

4. エラスターゼ刺激による気管支上皮細胞のアポトーシス誘導実験において、DNA fragmentation は A-A-A で最も強く誘導され、G-G-G で最も誘導が弱かった。SARS-CoV 感染時には内因性 IFN 産生を通じて OAS の発現が誘導されるが、ハプロタイプにより 9-2 transcript の発現が異なり、A-A-A では 9-2 transcript と p48 蛋白を介したアポトーシス誘導により SARS-CoV に対する感染抵抗性がもたらされるのではないかと考えられた。

以上、本論文は抗ウイルス蛋白の遺伝子多型と SARS-CoV 感染の疾患関連解析から *OAS1* 遺伝子多型が SARS 疾患感受性と関連があることを示し、発現機能解析から *OAS1* 多型による 9-2 transcript の発現と気管支上皮細胞におけるアポトーシス誘導能の違いを示すことにより、宿主側要因の遺伝子多型が SARS-CoV 感染感受性に寄与する機序の一端を解明した。これらの結果は今後の SARS 研究および呼吸器感染症の感受性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。