



Title	Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses
Author(s)	加藤, 博己
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48916">https://hdl.handle.net/11094/48916</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名 加藤 博己  
 博士の専攻分野の名称 博士(医学)  
 学位記番号 第21882号  
 学位授与年月日 平成20年3月25日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 医学系研究科予防環境医学専攻  
 学位論文名 Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses  
 (MDA5およびRIG-IヘルリカーゼのRNAウイルスの認識における異なる役割)  
 論文審査委員 (主査)  
 教授 審良 静男  
 (副査)  
 教授 荒瀬 尚 教授 熊ノ郷 淳

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

ウイルスセンサーとして注目を集めている2つの細胞内ヘリカーゼ RIG-I と MDA5 の生体内における役割を明らかにすること。又、その2分子の関係を明らかにすること。

## 〔方法ならびに成績〕

方法) 各分子の遺伝子欠損マウスを作製し、ウイルス感染に対する感受性等を検討する。成績) 2つの細胞内ヘリカーゼが、異なった RNA ウイルスを識別し、宿主の抗ウイルス応答に必須であることを示すことができた。

## 〔総括〕

自然免疫系は、ウイルスの構成成分(二本鎖 RNA など)を認識することで、ウイルス感染を感知し、抗ウイルス応答を引き起す。細胞質に存在するヘリカーゼタンパク質である RIG-I や MDA5 はウイルス由来の二本鎖 RNA 認識にかかわるとされてきた。in vitro の実験では、RIG-I および MDA5 はともに RNA ウイルスや合成二本鎖 RNA 類似体であるポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (poly (I:C)) を感知することが示唆されている。いくつかの RNA ウイルスの認識における RIG-I の重要な役割は明らかにされてきたが、in vivo での MDA5 の役割やこれら二本鎖 RNA 認識分子の相互関係についてはわかっていない。今回我々は、MDA5 欠損 ( $MDA5^{-/-}$ ) マウスを用いて、MDA5 と RIG-I がそれぞれ異なったタイプの二本鎖 RNA を認識することを示す。MDA5 は poly (I:C) を認識するが、RIG-I は in vitro で転写された二本鎖 RNA を感知する。RNA ウイルスもまた、RIG-I や MDA5 によって異なった認識を受ける。RIG-I はパラミキソウイルス、インフルエンザウイルスおよび日本脳炎ウイルスなどの RNA ウイルスに応答したインターフェロン産生に必須であるのに対し、MDA5 はピコルナウイルスを検知するに重要であることを見いだした。さらに  $RIG-I^{-/-}$  および  $MDA5^{-/-}$  マウスは対照のマウスと比較して、それぞれ RIG-I あるいは MDA5 が認識する RNA ウイルス感染に高い感受性を示す。以上の我々の結果は、RIG-I や MDA5 が異なった RNA ウイルスを識別し、宿主の抗ウイルス応答に必須であることを示している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、細胞内に存在する RNA ヘリケースである MDA5 と RIG-I が、異なったタイプの RNA ウィルス認識に関わることを示している。RIG-I が多種の RNA ウィルス認識（ニューキャッスル病ウィルス、日本脳炎ウィルスなど）に関わる一方、MDA5 はピコルナウィルスを特異的に認識する。さらに、*in vitro* 合成二本鎖 RNA と poly I:C という異なったタイプの人工二本鎖 RNA が、それぞれ RIG-I と MDA5 のリガンドであることを明らかとしている。この二つのヘリケースの持つリガンドの違いに、ウィルス認識時における役割の違いが起因すると考えられる。本研究の内容は、免疫学、ウイルス学の両分野に対する貢献度は高く、申請者への学位授与に値すると考えられる。