



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	https://hdl.handle.net/11094/48916
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 か 加 藤 ひろ 博 き 己

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 8 8 2 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つの細胞内ヘリケース 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つの細胞内ヘリケースが、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こす。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の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 ウイルス認識に関わることを示している。RIG-I が多種の RNA ウイルス認識（ニューキャッスル病ウイルス、日本脳炎ウイルスなど）に関わる一方、MDA5 はピコルナウイ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にしている。この二つのヘリケースの持つリガンドの違いに、ウイ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。