



Title	The role of mouse 2 , 5 -oligoadenylate synthetase 1 paralogs [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Elkhateeb, Enas Hamed Mahmoud
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 甲第12613号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65638
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Enas_Hamed_Mahmoud_Elkhateeb_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Enas Elkhateeb

審査委員	主査	教授	安居院高志
	副査	教授	大橋和彦
	副査	教授	迫田義博
	副査	准教授	森松正美

学位論文題名

The role of mouse 2',5'-oligoadenylate synthetase 1 paralogs
(マウス 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 1 パラログの役割)

2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素 (OAS) はウイルス感染またはインターフェロンの刺激により誘導され、ウイルス RNA を結合することによってその酵素活性が増強され、産生された 2',5'-オリゴアデニル酸が RNA 分解酵素 L (RNase L) を活性化しウイルス RNA を分解し、ウイルス RNA、特にフラビウイルス RNA の複製を阻害することが知られている。ヒトにおいては *OAS1*、*OAS2*、*OAS3*、及び *OASL* 遺伝子がそれぞれ 1 種類ずつ存在しているのに対し、マウスでは 8 種類の *Oas1* パラログ遺伝子及び *Oas2*、*Oas3*、*OasL1*、及び *OasL2* 遺伝子が存在している。何故マウスにおいて 8 種類もの *Oas1* パラログ遺伝子が存在しているのか、またこれらの各パラログの機能は何かについては殆ど解明されていない。そこで申請者は博士論文研究において、これらのパラログの各組織における発現、酵素活性、抗フラビウイルス活性を調べ、これらの謎を解き明かすことにした。

申請者はまず C57BL/6 (B6) マウスを使い、種々の週齢 (1 週齢、5 週齢、及び 8 週齢) において、種々の組織における各 *Oas1* パラログ遺伝子の定常状態及び poly I:C 刺激における発現を RT-PCR によって調べた。その結果、*Oas1a*、*Oas1b*、及び *Oas1g* 遺伝子は全ての組織で発現し、更に poly I:C 刺激によって発現が増強されたのに対し、*Oas1c*、*Oas1d*、*Oas1e*、及び *Oas1h* 遺伝子の発現はほぼ卵巣に局限し、poly I:C 刺激によって殆ど増強されないこと、*Oas1f* 遺伝子の発現は皮膚に局限し、poly I:C の刺激によって増強されないことが明らかとなった。これらの結果は、*Oas1a*、*Oas1b*、及び *Oas1g* はウイルス RNA により全組織において発現が増強され、抗ウイルス作用を発揮していると考えられるのに対し、それ以外の *Oas1* パラログは特定の臓器中で抗ウイルス作用以外の機能を有している可能性が示唆された。次

に申請者は各パラログ cDNA をクローニングし、トランスフェクトされた細胞中で翻訳されたタンパク質の酵素活性を測定したところ、Oas1a と Oas1g のみが酵素活性を有し、他のパラログは酵素活性を有していないことが明らかとなった。この結果から、Oas1a と Oas1g パラログのみが RNase L を活性化しウイルス RNA を分解していることが示唆された。

申請者は最後に各パラログの抗フラビウイルス活性をウエストナイルウイルスレプリコンとダニ媒介性脳炎ウイルスレプリコンを用いて測定したところ、野生マウス由来でミューテーションを受けていない Oas1b のみが抗フラビウイルス活性を有していることが明らかとなった。このことは抗フラビウイルス活性には酵素活性が必要でないことを意味している。以上を総合すると、Oas1a 及び Oas1g パラログはウイルス RNA またはインターフェロンによって発現と酵素活性が上昇し、2', 5'-オリゴアデニル酸を産生することでウイルス RNA の分解を高め、更なるインターフェロンの産生増強に寄与していることが示唆された。Oas1b パラログは、野生マウスのようにミューテーションを受けていない限りは、同様にウイルス RNA またはインターフェロンにより発現が増強されるが、酵素活性を必要としないフラビウイルスに特異的な抗ウイルス活性を有していることが示唆された。残りの Oas1 パラログは発現が特異的な臓器に限定され、またウイルス RNA やインターフェロンによる発現増強を受けないことから、特定の臓器において抗ウイルス活性とは異なる特定の機能を有していることが示唆された。

以上の結果はマウスにおける Oas1 パラログの役割について重要な仮説を提唱し、この分野の発展に大いに寄与するものである。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Enas Elkhateeb 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。