

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 中田 佳宏

論 文 題 目

Cellular APOBEC3A deaminase drives mutations in the SARS-CoV-2 genome

(APOBEC3A が SARS-CoV-2 ゲノムへ変異を導入する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏  
名古屋大学教授

委員 八木 哲也  
名古屋大学教授

委員 柴山 恵吾  
名古屋大学教授

指導教授 岩谷 靖雅

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ゲノムに対する C>U 変異の導入に APOBEC ファミリーが関与するかを直接実験的に検証した。まず、疫学的解析の結果 2022 年以降に至ってもウイルスゲノム RNA に C>U 変異の蓄積が生じていることが示された。また、293AT 細胞に APOBEC ファミリーを過剰発現させると、APOBEC3A (A3A) を発現した際のウイルスのゲノム配列に C>U 変異が有意に多く認められ、一本鎖領域のウラシル・シトシン dinucleotide 配列に C>U 変異のホットスポットがあることが分かった。さらに、I 型インターフェロンなどの炎症系の刺激によって呼吸器系上皮細胞で A3A が誘導されることを明らかにし、誘導後に感染したウイルスのゲノム RNA に C>U 変異が導入されることを示した。一方、内在性 A3A をノックアウトした細胞では C>U 変異は導入されなかった。以上の事から、宿主由来の A3A が介する RNA editing によってウイルスゲノムの C>U 変異が増加し、SARS-CoV-2 の遺伝的多様性の助長に寄与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ウイルス RNA の二次構造上の二重鎖領域に存在するウラシルは A3A による C>U 変異の導入は受けにくいと想定される。しかし、変異が積み重なりウイルスゲノムの変化によってゲノム RNA の二次構造が変化した場合、それまで二重鎖構造を成していた領域がヘアピンループ構造に変わる事で C>U 変異の導入を受けやすくなる事が考えられる。したがって、二重鎖領域に存在するウラシルについてもゲノムの変化の過程で C>U 変異が導入された結果の産物である可能性がある。

2. SARS-CoV-2 はエキソヌクレアーゼ(ExoN)をもち、これが RNA 複製時に校正機能としての役割を果たすことでゲノムの複製エラーが低く保たれる。一方、ExoN の不活性型変異体では変異頻度が上昇するという報告がある事から、ExoN を持たない他の RNA ウイルスではより変異の頻度が高くなることが予想される。

3. A3A の強制発現によるウイルス力価への影響がみとめられなかった事から、ウイルス複製に対する強力な抑制効果は考えにくい。一方、疫学的解析の結果より UC>UU 変異の蓄積が続いていることから、A3A が長期的に関与することでウイルスゲノムの遺伝的多様性を助長していることが考えられる。

本研究は、宿主因子 A3A によるウイルスの遺伝的多様性への影響を考察する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	中田佳宏
試験担当者	主査 木村 宏		副査 <sub>1</sub> 八木 哲也	
	副査 <sub>2</sub> 柴山 恵吾		指導教授 岩谷 靖雅	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. SARS-CoV-2のゲノムRNA中の二重鎖領域はC&gt;U変異の導入において保護的な存在なのか、領域中のウラシルはC&gt;U変異によって導入される以前から存在するものなのか。</li><li>2. SARS-CoV-2と比較して他のRNAウイルスではより高頻度に変異が起こり得るのか。</li><li>3. APOBEC3AにはSARS-CoV-2に対して抗ウイルス効果があるのか、ウイルスに対して何をしているのか。</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、免疫不全統御学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				