

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 瑞季

本論文は、HSV-1 が効率よく細胞間感染を引き起こす分子メカニズムを解明することを目的としている。HSV-1 細胞間感染を促進するとされているウイルス糖タンパク質 gE と相互作用する宿主因子を同定し、これらのタンパク質の HSV-1 感染細胞における機能解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 質量解析および **expression screening** の2種類のスクリーニングを行った結果、gE と相互作用し、HSV-1 細胞間感染に寄与し得る宿主因子として”gE binding protein (以下、EBP と記す)”を同定した。
2. HSV-1 感染細胞において、gE と EBP がどのような機能を示すのかを解析した。その結果、EBP は gE 依存的に HSV-1 が形成するプラークのサイズを増大させ、またその際ウイルス増殖及びウイルスタンパク質量は変化させなかった。このことから、gE と EBP の相互作用は HSV-1 細胞間感染を促進することが示唆された。
3. EBP がどのようなメカニズムで細胞間感染に寄与しているのかを電子顕微鏡を用いて解析した。その結果、EBP 発現抑制により、HSV-1 感染細胞におけるウイルス粒子の分布が変化し、細胞表面量の減少および細胞質への蓄積の増加が認められた。このことから、EBP は HSV-1 の細胞内輸送を促進することによって効率の良い細胞間感染を引き起こしていることが示唆された。
4. EBP が具体的に細胞内のどの分子に働きかけることにより、HSV-1 細胞間感染に寄与しているのかを解析した。その結果、EBP は gE 存在下において、細胞内カスケードを介して、HSV-1 細胞間感染を促進することが示唆された。
5. HSV-1 のみならず、 α ヘルペスウイルス亜科の HSV-2、PRV、また γ ヘルペスウイルス亜科の MHV-68 においても、EBP が細胞間感染に関与することが示唆された。

EBP は酵母からヒトまで、真核生物に広く保存されているタンパク質である。このような広く保存されている宿主因子を細胞間感染に利用することは、多様な宿主を持つヘルペスウイルス科にとって有利であると考えられる。さらに、この細胞内カスケードは既存の抗ヘルペスウイルス薬の作用点と全く異なる新しい創薬標的としての可能性を秘めていると考えている。

なお、本論文は、有井潤博士、尾山大明博士、秦裕子博士、小柳直人博士、丸鶴雄平博士、加藤哲久博士、川口寧博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析及

び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、学位の授与に値するものと考えられる。