

論文の内容の要旨

論文題目 単純ヘルペスウイルス 2 型における新規 Us3 基質の生物学的および
進化学的解析

氏名 柴崎 美里

単純ヘルペスウイルス(HSV)は、 α ヘルペスウイルス亜科に属し、単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)と 2 型(HSV-2)の、2 つの血清型に分類される。Us3 はウイルス特異的なセリン/スレオニン プロテインキナーゼであり、 α ヘルペスウイルス亜科に属するウイルスに保存される。Us3 の解析は、主に HSV-1 において先行しており、複数の HSV-1 Us3 基質が同定されている。興味深いことに、既報の HSV-1 のウイルス因子における Us3 リン酸化部位の大部分は、近縁種である HSV-2 にさえ保存されていない。

本知見より、「 α ヘルペスウイルスは Us3 を獲得後、Us3 のリン酸化を取捨選択し、進化してきた」という仮説を立て、Us3 リン酸化部位の種差に着目した。本仮説に基づくと、各ウイルス種によって異なるリン酸化現象が存在する為、現在までに同定された HSV-1 Us3 の基質とは逆に、HSV-1 に保存されない HSV-2 Us3 基質も存在すると考えられる。そこで、本研究において著者は HSV-1 に保存されない、HSV-2 Us3 の生理学的な新規基質を見出し、本基質のリン酸化とウイルスの進化の関与を検証した。

著者は、HSV-1 に保存されない HSV-2 Us3 の生理学的な新規基質として HSV テグメント蛋白質を同定し、本リン酸化が、性器ヘルペスのモデルである、マウス膣内接種モデルにおけるウイルス増殖および病態発現に寄与することを示唆する知見を得た。さらに、祖先ウイルスが本リン酸化部位を獲得して進化した可能性を示す知見を得た。本研究は、性器ヘルペスモデルでの病態発現に寄与する、HSV-2 Us3 リン酸化基質を明らかにし、さらにヘルペスウイルスの進化と Us3 リン酸化制御機構の関係を示唆する初めての報告である。