

論文審査の結果の要旨

氏名 丸鶴 雄平

本論文は、単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)がコードするタンパク質である ICP22 に着目している。本論文で行われた研究以前は、ICP22 の主な機能は遺伝子発現制御であるということが考えられており、その機能に焦点を当てた研究が盛んであった。そこで、本論文において論文提出者は ICP22 と相互作用する宿主タンパク質、及びウイルスタンパク質を同定する為に高感度質量分析計を用いたインタラクトーム解析を行った。

ICP22 のインタラクトーム解析の結果、様々なウイルスタンパク質や宿主タンパク質が同定された。その中で本論文では宿主がコードするがん抑制タンパク質である p53 及び、HSV-1 がコードするタンパク質複合体である Nuclear Egress Complex に着目している。

従って本論文は 2 章からなり、第 1 章は ICP22 による p53 の制御、第 2 章では ICP22 によるウイルス核出芽の制御について述べられている。

上述した通り、本論文の第 1 章では ICP22 による p53 の制御という内容を扱っている。p53 はがん抑制因子として知られており、様々な細胞現象を制御する。本論文で行われた研究以前は、そもそも p53 が HSV-1 の増殖に対してどのような役割を持っているのかは解明されていなかった。そこで本論文において論文提出者はまず、p53 が HSV-1 の増殖にどのような影響を与えているのかを解析した。その結果 p53 は HSV-1 がコードし、ウイルスの増殖に必須のタンパク質である ICP27 の発現を増強するという、ウイルスの増殖にとって正の影響を持っていることが明らかとなった。しかしながら、p53 は ICP22 欠損株にのみ、ウイルスがコードする ICP0 の分解の促進という HSV-1 の増殖にとって負の影響を持っていることも示されている。これら一連の結果は、p53 は HSV-1 の増殖に対して正の影響と負の影響を持つが、ICP22 が p53 の負の影響を抑制することによって HSV-1 は p53 の正の影響のみ享受し、自身の増殖に有利な環境を作り上げているという進化におけるウイルスと宿主の攻防を示唆している。第 1 章によってこれまで未解明であった HSV-1 の増殖に対する p53 の役割、及び p53 の負の影響の抑制という ICP22 の新規機能が明らかとなっている。

第 2 章は ICP22 と相互作用するウイルス因子として Nuclear Egress Complex (NEC)に着目している。NEC は HSV-1 がコードするタンパク質の複合

体であり、ウイルスカプシドの核から細胞質への出芽に必須のタンパク質複合体である。ICP22 が NEC と相互作用するという事は、ICP22 が NEC に含まれ、カプシドの核から細胞質への出芽の段階 (Nuclear Egress) に関与している可能性が考えられた為、論文提出者は電子顕微鏡によって Nuclear Egress の効率を解析した。その結果、HSV-1 野生株感染細胞と比較して ICP22 欠損株において効率的な Nuclear Egress の阻害が起こっていることが観察されている。従ってこの結果から本論文では ICP22 が HSV-1 の効率的な Nuclear Egress に必要であるという結論が導き出された。なぜ ICP22 欠損株感染細胞では効率的な Nuclear Egress の阻害が起こっているのかという疑問に答える為に、ICP22 欠損株感染細胞における NEC の局在を観察した。その結果、ICP22 欠損株感染細胞においては核膜に存在するはずの NEC が ER に集積してしまっているということが明らかとなっている。従ってこれらの結果から第 2 章では ICP22 が HSV-1 感染細胞内で NEC と相互作用し、その適切な局在を制御することによって効率的な Nuclear Egress に寄与するということが明らかとなっている。

本論文によって論文提出者は、これまで遺伝子発現制御因子として考えられていた ICP22 の新規機能を解明しており、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。