

論文の内容の要旨

論文題目 単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)がコードする UL41 の機能解析

小川 遼

単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus; HSV)は、ヒトに口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角膜炎、脳炎などの多様な疾患を引き起こすことが知られている。HSV は 2 本鎖 DNA をウイルスゲノムとして持ち、その成熟ウイルス粒子はウイルス DNA を内包するカプシドが宿主細胞由来の脂質 2 重膜から成るエンベロープに包まれた構造をしており、カプシドとエンベロープの間隙にはテグメントが充填されている。HSV の成熟ウイルス粒子の形状や構成因子に関する理解は比較的進んでおり、テグメント層にはウイルス因子だけでなく宿主細胞因子が含まれることが分かっている。一方でウイルス粒子成熟過程におけるウイルスのテグメント獲得機構の理解は遅れており、特にテグメントに含まれる宿主細胞因子に関しては、取り込み制御機構の存在自体が不明とされてきた。

最近、筆者らの研究室ではテグメント主要構成因子である UL41 の欠損により、成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子の取り込みが増加することを明らかにした。HSV-1 がコードする UL41 は RNase 活性を有しており、感染直後から感染初期において宿主 mRNA を分解することで宿主タンパク質の新規合成を阻害し、免疫応答を抑えると共にウイルス因子の選択的な合成に寄与するとされている。しかし、UL41 がウイルス粒子成熟過程のような感染後期の現象に関与するという報告は無い。そこで、本研究ではウイルス粒子成熟過程への UL41 の関与に注目し、成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子の取り込み制御機構の解明を目指した。

本研究において、UL41 欠損ウイルスと UL41RNase 活性消失ウイルスについて解析を行った結果、UL41 が RNase 活性依存的に感染細胞における分子シャペロンの機能を亢進し、特定のテグメント主要構成因子の発現量が増加することで成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子取り込みが抑制されることが示唆された。これは、RNase 活性依存的に成熟ウイルス粒子の品質を保証するという UL41 の新規機能を示唆するものである。本研究が明らかにしたことは大きく二つに分けられる。1 つ目は、成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子の取り込みを抑制するメカニズムが HSV-1 に備わっていることを明らかにしたことである。これまで、HSV-1 の成熟ウイルス粒子に宿主細胞因子が取り込まれることの生物学的意義は不明であったが、本研究結果より、それがウイルスにとって不利な現象である可能性が示唆された。2 つ目は、UL41 の RNase 活性が分子シャペロンの機能を亢進することが示唆されたことである。既知の UL41 の機能は mRNA の分解に基づいてタンパク質の合成量を低下させるものが殆どであったが、本研究では感染細胞において分子シャペロンの機能を亢進し、ウイルスタンパク質の発現量を増加させるという新しい概念が示唆された。