

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 小川 遼

本研究は、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) のウイルス粒子成熟過程における宿主細胞因子取り込み制御機構の解明を目的とした。いくつかのテグメント主要構成因子の組み換えウイルスを用いて、精製した成熟ウイルス粒子の構成因子や感染細胞におけるタンパク質発現量を解析することで以下の知見を得ている。

1. UL41 欠損ウイルスと UL41RNase 活性消失ウイルス由来の成熟ウイルス粒子を解析した結果、野生型ウイルス由来の成熟ウイルス粒子と比較して、宿主細胞因子の取り込み量が増加することが明らかになった。また、UL41 の両変異体ウイルス感染細胞において、特定のテグメント主要構成因子の発現量が減少すると共に、成熟ウイルス粒子への取り込み量も減少することが明らかになった。以上より、UL41 が RNase 活性依存的に成熟ウイルス粒子構成因子を制御することが示された。
2. UL41 の RNase 活性によって発現量が制御されるテグメント主要構成因子について解析を行った結果、その欠損ウイルスに由来する成熟ウイルス粒子において、宿主細胞因子取り込み量の増加が認められた。従って、UL41 によるテグメント主要構成因子の発現量制御が、成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子取り込み抑制の一因であると考えられる。
3. プロテオーム解析と共免疫沈降による解析の結果、UL41 による発現量制御を受けるテグメント主要構成因子が分子シャペロンと相互作用することが示唆された。さらに阻害剤により分子シャペロンの機能を阻害することで、特定のテグメント主要構成因子の発現量が減少すると共に、成熟ウイルス粒子への宿主細胞因子の取り込み量が増加することが認められた。
4. ウイルス感染細胞における分子シャペロンの活性を、ルシフェラーゼの発現量と活性を指標にして解析した結果、UL41 の RNase 活性消失ウイルス感染細胞において分子シャペロンの機能が低下していることが示唆された。

本論文は、特定のテグメント主要構成因子の発現量を RNase 活性依存的に制御し、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という UL41 の新規機能を報告するものである。同時に、本研究は UL41 が細胞内の分子シャペロンの機能を制御し、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を提唱するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。