

## 論文の内容の要旨

論文題目 単純ヘルペスウイルス 1 型と 2 型間におけるプロテインキナーゼ Us3 の差異の  
機能的解析

氏名 神道 慶子

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV) には 1 型 (HSV-1) と 2 型 (HSV-2) が存在する。HSV-1 と HSV-2 は、どちらもウイルス特異的なプロテインキナーゼである Us3 をコードしている。Us3 欠損株および酵素活性消失株を用いた多くの研究から、HSV-1 Us3 は感染細胞において、アポトーシス、細胞の形態変化、エンベロープ糖タンパク質 gB の細胞表面発現量、ウイルス粒子の核膜からの出芽などを制御することが明らかになっている。一方、HSV-2 Us3 もアポトーシスや細胞の形態変化を制御するが、ウイルス粒子の核膜からの出芽、および gB 細胞表面発現量の制御には関与しないことが報告されている。さらに、マウス脳内接種における Us3 欠損株および酵素活性消失株と野生株との比較では、HSV-1 では著しく弱毒化しているのに対し、HSV-2 ではその差は僅かである。

本研究では、この Us3 の HSV-1 と HSV-2 間の差異に焦点を当て、これらの差異のウイルス増殖および病態発現への寄与をさらに解析することを目的とした。これまでに報告されている HSV-1 および HSV-2 Us3 の機能は、それぞれの野生株と Us3 欠損株または酵素活性消失株の比較によって明らかにされたものである。しかし、HSV-1 と HSV-2 は培養細胞系における増殖速度や、マウス病態モデルにおける神経病原性が明確に異なることから、HSV-1 Us3 変異株と HSV-2 Us3 変異株から得られた知見を単純に比較することはできなかった。特に、HSV-1 でリン酸化部位であるセリンあるいはスレオニンが、HSV-2 では他のアミノ酸に置換されているケースでは、見かけ上の表現系には Us3 自身の機能の差異が反映されないことが考えられる。そこで、本研究では、HSV-1 の Us3 の代わりに HSV-2 Us3 を発現する組換え HSV-1 を作製し、HSV-2 Us3 が HSV-1 Us3 の機能を代替できるかを解析した。

その結果、HSV-1 Us3 と HSV-2 Us3 は、大部分の機能は同様であるが、一部の機能が異なることが明らかになった。本研究は、HSV-1 Us3 と HSV-2 Us3 の機能に差異があることを示した初めての報告である。