

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 佐藤 好隆

論 文 題 目


Degradation of Phosphorylated p53 by Viral Protein-ECS E3 Ligase Complex

(ウイルス蛋白質-ECS ユビキチン E3 リガーゼ複合体によるリン酸化 p53 の分解)

論文審査担当者


主 査 委

名古屋大学教授

貝 沼 弘 三 

名古屋大学教授

委 員

高 橋 雅 英 

名古屋大学教授

委 員

高 橋 隆 

名古屋大学教授

指導教授

木 村 宏 

論文審査の結果の要旨

ウイルスは宿主の細胞内環境を自身の増殖に有利に整えるため、p53 シグナル経路を調節している。パーキットリンパ腫、上咽頭がん、T 細胞白血病、胃がん等との関連が指摘されているヒトがんウイルス Epstein-Barr virus (EBV) も、ウイルス産生のために溶解感染に移行すると宿主 DNA 損傷チェックポイントシグナルが活性化され、p53 はリン酸化されるにもかかわらず、p53 の下流にこのシグナルは伝達されないことから、EBV 溶解感染期において活性化された p53 を不活化する機構の存在が示唆されてきた。

本研究では、潜伏感染期では p53 が MDM2 により量的に制御されるのに対し、溶解感染を誘導すると p53 は MDM2 非依存的にユビキチン-プロテアソーム系で分解されることを明らかにした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. EBV 前初期遺伝子産物 BZLF1 蛋白質は ECS (Elongin B/C-Cul2/5-SOCS-box protein) ユビキチン E3 リガーゼ複合体のアダプター蛋白質として機能し、p53 の分解に関与する。
2. EBV 溶解感染細胞において、p53 を強制発現させるといくつかのウイルス遺伝子の発現やウイルスゲノム複製が抑制され、ウイルス増殖における p53 の不活性化の重要性が示唆された。
3. 宿主 DNA 損傷チェックポイントの活性化に伴う p53 の C 末のリン酸化が、BZLF1 蛋白質との結合を増強した。
4. リン酸化ミミック変異体 p53 は野生型に比べ、*in vitro* ユビキチン化反応において、よりユビキチン化され、このユビキチン化反応は基質のリン酸化により制御されていることが示唆された。

本研究は、EBV 溶解感染での p53 不活化機構として、前初期遺伝子産物 BZLF1 蛋白質と Cul2/Cul5 などからなる ECS ユビキチン E3 リガーゼ複合体による p53 のユビキチン-プロテアソーム系での分解を同定し、溶解感染における p53 の不活性化の重要性に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。