

別紙 1 - 1

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 柳 裕介

論 文 題 目

Initial Characterization of the Epstein-Barr Virus BSRF1 Gene Product

(Epstein-Barr ウィルス遺伝子 BSRF1 の機能同定)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

岡島 徹也



名古屋大学教授

委員

豊國 伸哉



名古屋大学教授

委員

近藤 豊



名古屋大学教授

指導教授

木村 宏



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、Epstein-Barr ウィルス（以下 EBV）の発症病態解明のため、EBV が有する遺伝子の一つである BSRF1 遺伝子に着目し、その機能の解明を試みた。BSRF1 遺伝子を欠損させた組み換え EBV を作製し、感染細胞として HEK293 細胞（ヒト胎児腎由来細胞）を用いた場合、B95-8 細胞（マーモセット B 細胞由来 EBV 陽性細胞）に siRNA を導入して BSRF1 遺伝子の機能を低下させた場合とでその機能の同定を試みた。HEK293 細胞では BSRF1 遺伝子欠損による影響を確認できなかったが、B95-8 細胞では子孫ウイルス産生能の低下を確認できた。また、BSRF1 タンパク質の宿主細胞内での局在や相互作用するタンパク質の探索からも機能の推定を行ったところ、いずれも BSRF1 が EBV 粒子を構成する最外層の膜であるエンベロープの獲得に寄与することを示唆する結果が得られた。本研究により、BSRF1 遺伝子はエンベロープ獲得に寄与することで子孫ウイルスの産生に関与する機能を有する可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. HEK293 細胞にはエンベロープ獲得を阻害する細胞内の因子が欠損していたか、もしくはエンベロープ獲得を支持する因子が含まれており、BSRF1 遺伝子欠損の与える影響が少なかったことが原因と考えられる。HEK293 細胞は EBV の自然宿主細胞ではないが、組み換え EBV の安定した感染細胞株として樹立しやすい利点がある。しかし、本研究のように HEK293 細胞から機能の同定に至らない例もあり、自然宿主細胞から安定して解析できる実験系を確立することが重要である。
2. BSRF1 と同じ機能を有するとされる単純ヘルペスウィルス 1 型の BSRF1 相同遺伝子 UL51 がコードするタンパク質はパルミトイル化され、脂溶性が高くなることでゴルジ体への局在が可能になる。BSRF1 も同様にパルミトイル化されてゴルジ体に局在可能になり、エンベロープ獲得に寄与すると考えられる。
3. EBV の有するノンコーディング RNA は主に潜伏感染の成立と維持に重要な役割を果たすとされる。具体的な機能としては、宿主免疫からの回避やアポトーシスの抑制、感染細胞の増殖能亢進などが挙げられる。本研究において、野生 EBV 株、及び BSRF1 欠損 EBV 株を初代 B 細胞に感染させ、感染細胞の増殖等について調べたが、野生株との間に明確な差は確認できなかった。

本研究は、EBV の発症病態を解明する上で、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏名	柳 裕介
試験担当者	主査 岡島 敏也 副査 近藤 豊	副査 豊岡 伸哉 指導教授 木村 宏	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. HEK293細胞とB95-8細胞における結果の解釈について2. BSRF1タンパク質とゴルジ体の相互作用について3. BSRF1遺伝子欠損に伴うノンコーディングRNAへの影響について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、ウイルス学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			