

## 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 成田 洋平

論 文 題 目

A Herpesvirus Specific Motif of Epstein-Barr Virus  
DNA Polymerase Is Required for  
the Efficient Lytic Genome Synthesis

(Epstein-Barr ウイルスの DNA ポリメラーゼにあるヘルペスウイルス  
特異的なアミノ酸モチーフは効率的なウイルスゲノム合成に必要である)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

荒川 宜親 

名古屋大学教授

委員

村松 健治 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

木村 宏 

## 論文審査の結果の要旨

今回、EBウイルス（EBV）のDNAポリメラーゼ（BALF5）の pre-NH<sub>2</sub>領域にある6アミノ酸で構成されるモチーフが EBV の溶解感染時ゲノム複製に重要な役割を担っていることを示した。このモチーフはヘルペスウイルスの DNA ポリメラーゼに特異的に保存されている。変異挿入実験により、EBV ゲノム複製にこのモチーフが必要であること、さらに同モチーフを構成するアスパラギン残基が最も重要であることを示した。一方、*in vitro* では変異型 BALF5 も野生型と同様にポリメラーゼ活性を示した。BALF5 とその他のウイルス複製因子との相互作用を免疫沈降法や蛍光免疫染色法により調べたが、野生型と変異型 BALF5 の間で顕著な差がなかった。これらの結果より、本モチーフと未知のタンパク質 X との相互作用が複製開始に必要である可能性を示唆することができた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. EBV ゲノム複製は潜伏感染時には宿主の複製タンパク質によって行われるが、再活性化時はウイルスが独自にコードする複製タンパク質を用いる。本研究では、注目したモチーフが再活性化時のゲノム複製を制御する上で重要なターゲットであることを示唆した。
2. 一般的に、溶解感染時における宿主遺伝子の転写や発現は抑制される傾向にある。例外的に、ウイルスゲノム複製に必要な遺伝子については発現量の上昇が見られる場合もある。
3. このモチーフはヘルペスウイルス特異的であることから、モチーフと相互作用するタンパク質はウイルス由来のものであると強く考えられる。しかし、ウイルスが宿主の因子を利用して複製を行っている可能性を否定できないため、現在はウイルスと宿主の両方のタンパク質との相互作用について検討している。
4. 例えば、EBV の BALF5 を単純ヘルペスウイルス 1 型の UL30 に置き換えた場合 EBV ゲノム複製が進行するかについては、他のウイルス複製タンパク質との相互作用が無効になる可能性があり、難しいと考えられる。
5. 複製コンパートメントは、新規ウイルスゲノムの他に様々なタンパク質が集積する場であり、ウイルスゲノム複製に適している。EBV では複製コンパートメントが宿主ゲノムを核膜の方へ押しつけて拡大する現象がみられる。
6. 溶解感染の末路は細胞死であるが、近年、溶解感染の途中で潜伏感染へと戻る可能性が指摘されている。このような細胞はウイルスゲノム複製による染色体へのダメージの蓄積などが原因となり腫瘍化するのではないかと考えられている。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	成田 洋平
試験担当者	主査	荒川直毅 州私健 豊岡伸哉		
	指導教授	木村 宏		
(試験の結果の要旨)				
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。				
1. EBウイルスの再活性化について				
2. ウイルス再活性化時の宿主遺伝子の発現について				
3. ウイルスDNAポリメラーゼのモチーフと相互作用する因子について				
4. DNAポリメラーゼのウイルス種特異性について				
5. EBウイルスのゲノム複製時における核内の構造について				
6. 複製と宿主細胞の腫瘍化との関わりについて				
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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。				