

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中道 一生

審査委員一同は、平成14年1月17日、申請者により提出された論文「Molecular Biological Analyses of Bovine Herpesvirus 1 Infection」（ウシヘルペスウイルスI型感染の分子生物学的解析）について審査を行った。本研究は、世界各地に分布し畜産分野において経済的な損失を引き起こしているウシヘルペスウイルスI型(BHV-1)の感染機構を分子レベルから解析することを目的としたものであり、3章から構成される。論文中には数箇所の修正点が見られたものの、論文自体の完成度は非常に高く、問題意識を明確とした文章構成、ならびに実験結果に対する考察の論理展開は高く評価できる。以下に各章の評価を述べる。

第一章では、BHV-1の狭い宿主域に注目し、その宿主細胞特異性を決定する機構を解析した。低感受性細胞では、ウイルスの吸着や進入が低下することでBHV-1の増殖が低下することでウイルスの増殖が低下することを示した。これに対して、非感受性細胞ではBHV-1が細胞核に輸送された後、前初期遺伝子産物BICP4の発現が低下することで、ウイルス増殖が阻害されることを示した。本章の研究結果は、BHV-1の細胞特異性がウイルス侵入以外の段階で決定されていることを示唆しており、アルファヘルペスウイルスの宿主特異性を決定する新たな機構として有用な知見であると考えられた。

第二章では、上皮細胞におけるBHV-1の細胞間伝播を調べ、BHV-1がコードする糖蛋白質gGが関与することを示した。また、BHV-1が上皮細胞間を伝播する際には、カドヘリンやβカテニンといった細胞間接着分子を細胞間に蓄積させることで細胞間の接着を維持することを見いだした。BHV-1の遺伝子欠損株を用いた性状解析の結果、BHV-1 gGがこの伝播過程において必須であることを示した。これらの結果は、アルファヘルペスウイルス感染の際には、宿主細胞の接着分子の細胞内動態を変化させ、ウイルス伝播を促進

することを示唆するものであり、これに関与する遺伝子産物の同定は大きな意義をもつものと考えられた。

第三章では、BHV-1 感染による宿主細胞のアポトーシス制御に関与するウイルス遺伝子産物を探索した。本章では、gG を欠損した BHV-1 変異体が、上皮腫瘍細胞においてアポトーシスを促進することに注目し、gG が感染初期において生じるアポトーシスを抑制していることが分かり、さらにアポトーシス抑制によって感染初期段階でのウイルス増殖を促進していることを示した。また、野生型 BHV-1 に感染した細胞では、ウイルス増殖後期の段階でアポトーシスが誘導されるが、アポトーシスを誘導する BHV-1 蛋白質として、Us ORF8 蛋白質を同定し、この蛋白質は一過性発現細胞において、細胞種特異的にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。さらに、BHV-1 の増殖サイクルにおける Us ORF8 蛋白質の役割を調べるため、この蛋白質を欠損させた BHV-1 変異株を作製し、性状解析を行った結果、Us ORF8 蛋白質は増殖後期過程において感染細胞にアポトーシスを誘導すること、これによって細胞外へのウイルス粒子の放出を促進していることが明らかとなった。本章における一連の研究において、BHV-1 感染によって宿主細胞のアポトーシスが抑制もしくは誘導されることを示し、この過程において機能するウイルス遺伝子産物を同定したことは、アルファヘルペスウイルス感染によるアポトーシス制御機構を理解する上で大きな意義をもつものと思われた。とりわけ、BHV-1 Us ORF8 蛋白質によるアポトーシスの誘導は、アルファヘルペスウイルスがコードするアポトーシス誘導蛋白質としては、初の知見であり、その生物学的意味をも包含した本研究はアルファヘルペスウイルス研究における新たな展開を感じさせた。

以上のように、本論文の大部分は、他のヘルペスウイルスにおいては報告されていない新規性と独創性をもった内容であり、その成果は、牛のウイルス感染の機構解明といった枠を越え、我々人間のウイルス感染症を研究する上でも大きな貢献を果たすことが期待できた。以上の審査結果から、審査委員一同は、本論文を博士学位論文として価値あるものと認めた。