

審査の結果の要旨

氏名 川名 有紀子

本研究は、子宮頸癌の原因ウイルスであるヒトパピローマウイルス(HPV)のキヤプシド蛋白質のうち L2 蛋白質に存在する遺伝子型共通中和エピトープの機能を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 遺伝子型間で保存されている中和エピトープとして同定された HPV16 型 L2 蛋白質 108-126 アミノ酸領域と GFP を融合させた蛋白質の細胞への作用を共焦点レーザー顕微鏡及び FACS で観察した。この L2 領域を持つ GFP 融合蛋白質は子宮頸癌由来細胞である HeLa 細胞の細胞表面に結合し、細胞内に侵入することが明らかとなった。HeLa 細胞の細胞膜をトリプシン処理することにより細胞との結合能は失われたことより、細胞表面に存在する蛋白質と L2 蛋白質 108-126 アミノ酸領域が結合するものと考察された。L2 蛋白質 108-111 アミノ酸領域に変異を導入した GFP 融合蛋白質は細胞との結合能を失い、108-111 アミノ酸領域が結合に必要な領域であることが示された。
2. HPV16 型 L2 蛋白質 108-126 アミノ酸領域を持つ GFP 融合蛋白質は HeLa 細胞以外の子宮頸癌由来細胞にも強く結合し、他臓器由来の細胞との結合能の差がみられた。マウス・ラット由来上皮系細胞とも結合がみられたが相対結合強度は HeLa 細胞の 1/3 程度であり、マウス由来血球細胞及び昆虫由来細胞との結合は認めらなかった。

3. 人工的に作製された2つのキャプシド蛋白質から成る L1/L2 偽ウイルスを用いた感染実験では、HeLa 細胞との結合を失った 108-111 アミノ酸領域に変異を導入した変異型 L1/L2 偽ウイルスの感染価は野生型 L1/L2 偽ウイルスの 1/4~1/3 に抑えられ、HPV16L2 108-111 アミノ酸領域は効率的なウイルス感染に必要な領域である可能性が示された。競合剤として 108-120 アミノ酸領域のペプチドを加えることで野生型 L1/L2 偽ウイルスの感染は阻害され、108-120 アミノ酸領域と結合する細胞側のレセプターの存在が示唆された。

以上、本論文は HPV のキャプシド蛋白質 L2 に存在する中和エпитープである HPV16 型 L2 蛋白質 108-120 アミノ酸領域が子宮頸癌由来細胞に結合・侵入する機能を有し、この作用がウイルスの感染初期過程において効率的なウイルス感染に必要な現象であることを見出した。本研究により、HPV L2 蛋白質が結合する新たなレセプターの存在が示唆され、HPV 感染機構解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。