

# 論文審査の結果の要旨

氏名 浅井 理沙

本研究は、EB ウイルスがコードする **protein kinase (PK)** として唯一同定されている **BGLF4** の機能発現機構の解明を目的とし、**BGLF4** のウイルス粒子への取り込みとその意義、**BGLF4** の新規標的ウイルスおよび宿主因子の同定とその生物学的意義の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

## 第1章

1. ウイルス粒子中に **BGLF4** が存在しているかどうかを調べたところ、**BGLF4** はウイルス粒子構成因子 (テグメント蛋白質) であり、自己リン酸化能 (**PK** 活性) を保持していることを明らかにした。
2. ウイルス粒子中の **BGLF4** は生理学的条件下で、ウイルス粒子から可溶性蛋白質として、リリースされることを明らかにした。そのリリースは、リン酸化依存的に増強した。

以上より、**BGLF4** がウイルス粒子により感染細胞に持ち込まれ、溶解感染期にのみ機能すると考えられていた **BGLF4** が、感染直後に機能しうることを明らかにした。また、**BGLF4** のリリースのメカニズムは、リン酸化依存的であるということを示した。

## 第2章

1. **BGLF4** の新規標的ウイルス因子として、溶解感染前初期遺伝子 **BZLF1** を同定した。
2. **BGLF4** による **BZLF1** の標的リン酸化部位 **BZLF1 Ser-209** を同定した。
3. 感染細胞における免疫沈降法を用いた解析から、**BGLF4** と **BZLF1** は、**BZLF1 Ser-209** リン酸化部位依存的に複合体を形成していることを明らかにした。
4. ルシフェラーゼアッセイを用いた解析から、**BGLF4** は **BZLF1 Ser-209** リン酸化部位依存的に、**BZLF1** の **auto-transactivation activity** を抑制することを明らかにした。
5. **BGLF4** 欠損ウイルスを用いた感染細胞での **Real-Time PCR** 解析から、**BZLF1-mRNA** のピーク時における低下、及び、ピーク後の **BZLF1-mRNA** の発現解除という表現系が観察された。

以上より、**BGLF4** は **BZLF1** の二段階の発現制御の両方に関与していることが示唆された。

## 第3章

1. **BGLF4** の標的宿主因子の大規模スクリーニングを行い、**BGLF4** の新規標的宿主

因子候補を多数獲得した。

2. BGLF4 の新規標的宿主因子として、Fra-2 (fos-related antigen 2) 及び、c-fos を同定した。
3. 感染細胞における免疫沈降法を用いた解析から、BGLF4 と Fra-2 は、安定な複合体を形成していることを明らかにした。
4. ルシフェラーゼアッセイと Real-Time PCR 解析を用いた解析から、感染細胞において、Fra-2 依存的な宿主転写因子および、c-fos 依存的なウイルス転写因子の活性に BGLF4 が影響を与えることを明らかにした。

以上、本論分は、ウイルス粒子由来の BGLF4 が、感染直後、潜伏感染や細胞の不死化の初期段階に関与しうることを示し、更に、BGLF4 が感染細胞において、AP-1 依存的なウイルス転写因子及び、宿主細胞転写因子の遺伝子発現制御に役割を果たしていることを示した。また、BGLF4 の標的宿主因子のスクリーニングのデータは今後の BGLF4 解析にとって有用であると考えられ、博士（生命科学）の学位の授与に値するものと認める。