

# 論文審査の結果の要旨

氏名 高山 郁代

本論文は、麻疹ウイルス (MV) のヌクレオカプシド (N) タンパク質の宿主インターフェロン (IFN) 経路への関与およびその機序について述べられている。

ウイルス感染に対して、宿主は防御機構として、IFN をはじめとする抗ウイルス活性を持つ。これに対し、ウイルスは IFN による抗ウイルス作用を抑制する働きを獲得し、対抗してきたと考えられている。多くのパラミクソウイルス科のウイルスでは、非構造タンパク質であるアクセサリタンパク質による宿主 IFN シグナル経路の阻害が報告されている。MV では、P/V/C タンパク質による IFN 経路の阻害が報告されているが、二種類存在する経路のうち IFN- $\alpha/\beta$  経路のみで阻害が見られるとする報告や C タンパク質による阻害はあまり見られないとする報告、さらに、その阻害部位にも諸説あり、未だ不明な点が残されている。

本論文では、最初に IFN 経路阻害に対する野生株 MV-HL 株の P/V/C タンパク質の阻害を確認し、さらに他のウイルスタンパク質の関与をルシフェラーゼ・レポーターアッセイによって検討している。その結果、P/V/C タンパク質のみならず、N タンパク質によっても IFN- $\alpha$ 、 $\gamma$  両経路の著しい阻害が確認された。

続いて、本論文では MV-N による IFN 経路の阻害部位の同定を行っている。その結果、STAT 二量体が核内へ移行する過程を MV-N が阻害していることが、間接蛍光抗体法により明らかになった。

さらに、阻害部位の同定ができたことから、その詳しいメカニズムについて解析を進めている。まず、MV-N と STAT1 が直接結合するかを免疫沈降により確認しているが、結合は確認されなかった。そこで、さらに MV-N 自身が核へ移行することが、STAT の核移行に何らかの影響を及ぼしている可能性について検索を行っている。MV-N の核移行シグナルをアラニン置換し、核移行が起こらなくなった変異体を用いたレポーターアッセイや間接蛍光抗体法によって確認したところ、MV-N が核へ移行しなくなると、IFN 刺激による STAT の核移行は正常に起こるようになり、阻害は見られなくなった。つまり、MV-N が核に移行することが、STAT の核移行を阻害するメカニズムにおいて重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

また、本論文では MV-N のこの阻害活性が、他のモービリウイルスでも共通であるか検討も行っている。RPV および CDV の N 遺伝子を組み込んだ発現プラスミドを作成し、レポーターアッセイを行うことで確かめている。その結果、いずれのウイルスの N タンパク質においても同等の阻害が確認され、N タンパク質による IFN 経路の阻害はモービリウイルス共通であることが示唆された。

本論文での研究内容は、パラミクソウイルスにおいては宿主 IFN 経路の阻害は非構造タンパク質であるアクセサリタンパク質が行うものという今までの定説に反し、モービリウイルスでは、主たる構造タンパク質である N タンパク質が IFN 応答阻害を起こすという新しい発見を行ったもので、興味深い研究であると評価できる。本論文の考察では、この結果を踏まえて、今回使用した MV の野外株のみならず、MV のワクチン株など他の株に対してもこの阻害活性はあるのかといった点についても行うとより深まるものと思われる。また、本論文では、N タンパク質による IFN 経路阻害の機序についても詳細な解析がなされ、その阻害部位を同定している点も評価できる。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。