

論文審査の結果の要旨

氏名 山本 啓裕

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである。HTLV-1 感染 T 細胞の腫瘍化は典型的な多段階発癌モデルに合致する事が示されているが、その分子機構の詳細は不明である。ATL の発症には HTLV-1 の制御蛋白質 Tax が重要な役割を果たしていると考えられている。Tax は主に核内に局在するリン酸化蛋白質であり、宿主細胞の蛋白質と蛋白質間相互作用を介してウイルス遺伝子の転写活性化のみならず、宿主細胞のシグナル伝達系、遺伝子発現、細胞周期制御等を脱制御し、感染 T 細胞の不死化および腫瘍化に関与すると考えられている。所属研究室では既にヒストンメチル化酵素 SUVH1 との相互作用とその意義について報告し、Tax によるエピジェネティクス制御機構の脱制御の可能性を明らかにして来た。本研究では、Tax のエピジェネティクス制御機能を更に検討する目的で、細胞癌化にかかわる事が報告されている新規ヒストンメチル化酵素 SMYD3 と Tax との相互作用の検討とその生物学的意義について解析を行った。

本研究による成果として、ヒストンメチル化酵素 SMYD3 と Tax との相互作用を初めて明らかにし、相互作用に必要な SMYD3 の領域を決定した。この相互作用により Tax は SMYD3 の局在変化に依存して細胞周期依存的に細胞内局在が変化する事が示された。この結果は、細胞質と核において多彩な機能を示す癌タンパク質 Tax の機能発現の分子基盤のモデルを初めて提示する結果である。つまり、Tax は G1 期では細胞質内で NF- κ B シグナル伝達系と CDK4 を活性化し、S 期、G2/M 期では核内でウイルスプロモーターを活性化する。この繰り返しにより、HTLV-1 感染 T 細胞の不死化が誘導される、というものである。

本研究における研究成果は、HTLV-1 による宿主細胞の遺伝子発現制御機構と不死化に対する新規の知見であり、ウイルス腫瘍学的に非常な重要な視点を与えるものであると考えられる。したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。