

Inhibitors of serine/threonine phosphatases stimulate synthesis of the major immediate early proteins of human cytomegalovirus

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: バシャ, ワリド メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19454

博士論文審査結果報告書

学位授与番号 医博甲第 1700 号

氏 名 BASHA WALID

論文審査員

主 査 (職名) 田中 淳之 (教授)

副 査 (職名) 細野 隆次 (教授)

副 査 (職名) 谷内江 昭宏 (教授)



論文題目 Inhibitors of serine/threonine phosphatases stimulate synthesis of the major immediate early proteins of human cytomegalovirus
(セリン/スレオニンホスファターゼ阻害剤によるヒトサイトメガロウイルス主要前初期タンパク合成の促進)

論文審査結果

免疫不全者へのヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の感染により、種々の感染症が誘発され問題となる。HCMV 感染症の誘発は、主としてウイルス増殖がもたらす細胞の破壊そのものに起因することから、感染症対策として、HCMV 遺伝子発現制御機構を詳細に理解することが最も重要と考えられる。

HCMV 主要前初期 (MIE) 遺伝子は感染後最初に発現される遺伝子で、その産物 (MIE タンパク) は転写因子としてその後に順次発現される初期 (E) および後期 (L) 遺伝子発現を制御する。従って、MIE タンパクは HCMV 複製サイクルにおいて最も重要な役割を演じる遺伝子産物である。MIE 遺伝子発現は宿主細胞タンパクのリン酸化に伴うシグナル伝達機構により制御されると考えられているが、その詳細は不明である。そこで、本研究においては、MIE 遺伝子発現制御における、セリン/スレオニン脱リン酸化酵素の役割を明らかにすることを目的として、その阻害剤、オキサダ酸 (OA) とカリキュリン A (CA)、を用いて HCMV 遺伝子発現と増殖への影響が検討された。

ヒト胎児肺由来繊維芽 HEL 細胞を HCMV 感染前または後に CA で処理すると、MIE タンパク合成が濃度依存的に促進された。さらに、ウイルス E および L タンパク合成と HCMV 増殖も CA 前または後処理細胞において増強された。同様のウイルス遺伝子発現および HCMV 増殖促進効果が、別の阻害剤 OA 処理 HEL 細胞においても観察された。阻害剤による MIE タンパク合成の促進メカニズムを解析した結果、① CA 処理および HCMV 感染 HEL 細胞には、肝細胞増殖因子 (HGF) 産生が誘導され、② HCMV 感染未処理および CA 処理細胞に抗 HGF 抗体を加えると、両細胞における MIE タンパク合成が抑制された。これより、CA 処理または HCMV 感染により産生された HGF は MIE タンパク合成に必須であることが判明した。

以上の結果は、セリン/スレオニン脱リン酸化酵素が、HGF 産生抑制を介し、HCMV MIE 遺伝子発現を負に制御することを示した最初の成果である。さらに、近年、肺移植患者における移植拒絶は HGF 産生と密に関連するとの報告が提出された。従って、本研究によって見出された HCMV 感染による HGF の誘導は、肺移植の成否に HCMV 感染が関与する可能性を示すもので興味深い。これらの諸点を総合して、本研究は博士後期課程最終試験に合格する価値あるものと判定する。