博士（獣医学）　寸　田　祐　嗣

学位論文題名

Molecular Basis of Cell Tropism of JC Virus Infection

（JC ウイルス感染の宿主細胞特異性の分子基盤）

学位論文内容の要旨

JC virus (JCV) はポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属に分類される 2 本鎖閉環状の DNA を遺伝子とするウイルスである。JCV はヒトにのみ感染し、中枢神経系における致死的な脱髄性疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML) を引き起こす。近年、免疫抑制剤の多用や HIV/AIDS の流行に伴い、PML の発生は増加している。

本論文の第 1 章では、JCV 早期蛋白質 TAg (large T antigen) の機能を解析するために、JCV 潜伏感染部位のひとつと考えられているヒト腎上皮を起源とする細胞を用いて、TAg が JCV 感染に与える影響を詳細に解析した成績を述べた。解析の結果、JCV TAg はウイルス後期転写を活性化し、感染性を有する子孫ウイルスの産生に与ることが明らかとなったため、JCV TAg が腎上皮細胞において特異的な機能を発揮するものと示唆された。

第 2 章では、JCV TAg を特異的に認識する抗体の作出について述べた。霊長類に感染するポリオーマウイルスには JCV の他に、ヒトの尿路系に感染する BK ウイルスとサルを自然宿主とする SV40 が知られている。作製した抗体は JCV TAg のみを特異的に認識することが判明し、さらに生化学的、免疫組織学的解析にも応用可能であった。第 1 章、第 2 章の結果は、JCV TAg が他のポリオーマウイルスと比較して特徴的な構造を有しており、JCV の感染と子孫ウイルスの産生に関わる特異的な機能を発揮する可能性を示している。

本論文第 3 章では、JCV ゲノム転写調節領域への新規結合蛋白質として分離、同定された DDX1 (human DEAD/H box polypeptide 1) の JCV 感染における機能を解析した成績を述べた。解析の結果、DDX1 が *in vitro* において JCV の感染を促進することが明らかとなったため、DDX1 が JCV の増殖特異性に関与する因子のひとつであることが示唆された。

現在までに PML に対する有効な治療法は確立されていない。JCV は免疫不全を契機として増殖・活性化するために、ワクチンによる PML 発症の予防は難しい。有効な抗ウイルス薬の開発には、ウイルスの増殖をコントロールする特異的な因子を見出す必要がある。本研究では JCV の増殖に関わる 2 つの因子、ウイルス蛋白質 TAg と宿主因子 DDX1 について解析した。これらは JCV 増殖に重要な役割を演ずることが判明したため、有効な抗ウイルス薬の標的になり得ると考えられた。

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　梅　村　孝　司
副　査　教　授　喜　田　　宏
副　査　教　授　澤　　洋　文
副　査　教　授　高　田　礼　人

学位論文題名

Molecular Basis of Cell Tropism of JC Virus Infection

（JC ウイルス感染の宿主細胞特異性の分子基盤）

JC virus (JCV) はヒトに感染し、致死的な脱髄性疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML) を引き起こす。本研究において申請者は JCV 感染の宿主細胞特異性の分子基盤について解析を行なった。

初めに、JCV 早期蛋白質 TAg の機能を解析するために、潜伏感染部位のひとつと考えられているヒト腎上皮を起源とする細胞を用いて、TAg が JCV 感染に与える影響を詳細に解析した。その結果、JCV TAg はウイルス後期転写を活性化し、感染性を有する子孫ウイルスの産生に与ることが明らかとなったため、JCV TAg が腎上皮細胞において特異的な機能を発揮することが示唆された。次に、JCV TAg を特異的に認識する抗体を作出した。霊長類に感染するポリオーマウイルスには JCV の他に、ヒトの尿路系に感染する BK ウイルスとサルを自然宿主とする SV40 があるが、作製した抗体は JCV TAg のみを特異的に認識することが判明し、さらに生化学的、免疫組織学的解析にも応用可能であった。これらの結果は、JCV TAg が他のポリオーマウイルスと比較して特徴的な構造を有しており、JCV の感染と子孫ウイルスの産生に関わる特異的な機能を発揮する可能性を示している。さらに、JCV ゲノム転写調節領域への新規結合蛋白質として分離、同定された DDX1 の JCV 感染における機能を解析した。その結果、DDX1 が *in vitro* において JCV の感染を促進することが明らかとなったため、DDX1 が JCV の増殖特異性に関与する因子のひとつであることが示唆された。

PML に対する有効な治療法は未だ確立されていない。JCV は免疫不全を契機として増殖・活性化するため、ワクチンによる PML 発症の予防は難しい。有効な抗ウイルス薬の開発には、ウイルスの増殖をコントロールする特異的な因子を見出す必要がある。本研究成果は JCV 感染における宿主細胞特異性の基礎的研究として有意義である。よって、審査委員一同は、上記博士論文提出者寸田祐嗣氏の博士論

文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。