

Lysosome-Associated Membrane Proteins Support the Furin-Mediated Processing of the Mumps Virus Fusion Protein

上尾, 綾子

<https://hdl.handle.net/2324/4110446>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	上尾 綾子
論文名	Lysosome-Associated Membrane Proteins Support the Furin-Mediated Processing of the Mumps Virus Fusion Protein
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 林 哲也 副査 九州大学 教授 小野 悦郎

論文審査の結果の要旨

ムンプスウイルス (MuV) は、エンベロープを有するパラミクソウイルス科のRNAウイルスでムンプスの病原体となり、唾液腺や他の腺組織、そして中枢神経系を冒す。MuVは標的細胞の細胞膜と自身のエンベロープを融合させ細胞に侵入する。膜融合はMuVのエンベロープ蛋白であるヘマグルチニン-ノイラミニダーゼタンパク質と融合 (F) タンパク質によって担われる。細胞のプロテアーゼであるフリンにより、ムンプスウイルスF蛋白 (MuV-F) を予め2つのサブユニットに開裂することが、膜融合およびウイルス感染性に必要となる。申請者らは293T細胞 (HEK293細胞由来) がMuVエンベロープ蛋白の発現やMuVの感染によって巨細胞を形成しないことを示す。この巨細胞形成能の欠損は、293T細胞に機能的なフリンが存在しているにもかかわらず、MuV-Fの開裂が不十分であることが原因である。発現クローニング法により、リソソーム関連膜蛋白 (LAMPs) の過剰発現を行うと、293T細胞でMuVエンベロープ蛋白を発現した際に巨細胞を形成できるようになることが明らかとなった。LAMPファミリーは普遍的に細胞に発現しているLAMP1とLAMP2、インターフェロン刺激遺伝子産物のLAMP3と細胞特異的蛋白から構成される。LAMP1とLAMP2ではなく、LAMP3遺伝子発現量が、293TとHEK293間で著しく異なっていた。LAMP1、LAMP2あるいはLAMP3の過剰発現が、293T細胞で効率的にMuV-Fの開裂を行うことを可能にした。さらに、これらのLAMPsはMuV-Fとフリンの両方と相互作用することがわかった。この結果は、LAMPsはフリンによるMuV-Fの開裂を支持し、少なくとも特定の細胞内では特にLAMP3が重要かもしれないということを示す。

以上は、ムンプスウイルス感染の分子機構の解明に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文の試験は、研究の背景、目的、方法、結果とその解釈に説明を求めた。各調査委員より、実験を行うにあたって遵守する規則、使用した細胞株の由来と特性、細胞融合実験の定量法、LAMP以外の候補など、論文内容と関連事項について種々の質問を行い適切な回答を得た。調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。