



Title	Endoplasmic reticulum membrane complex 1 facilitates BK polyomavirus genotype III/IV replication for nephropathy
Author(s)	深江, 彰太
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105736
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	深江 彰太
論文題名 Title	Endoplasmic reticulum membrane complex 1 facilitates BK polyomavirus genotype III/IV replication for nephropathy (小胞体膜複合体1は腎症においてBKポリオーマウイルスIII/IV型の複製を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 BKポリオーマウイルス腎症（BKPyVN）は、現在もおお腎移植腎機能障害の主要な原因の一つである。しかし、ウイルス遺伝子型が疾患の進展や宿主－ウイルス相互作用に及ぼす影響については、十分に解明されていない。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 尿中デコイ細胞を呈した腎移植レシピエントを対象に、無症候性BKPyV尿症群と、生検で確定診断されたBKPyV腎症（BKPyVN）群に分類して検討した。VP1領域の遺伝子型解析の結果、無症候性尿症例は全例が遺伝子型Iであったのに対し、BKPyVN症例の70%は遺伝子型IIIまたはIVであった。 患者由来BKPyV分離株で感染させた腎尿細管上皮細胞のプロテオミクス解析では、遺伝子型特異的な小胞体膜複合体1（Endoplasmic Reticulum Membrane Complex 1：EMC1）の発現上昇が認められた。EMC1のmRNAおよびタンパク発現は、遺伝子型III/IVウイルス感染細胞で著明に増加したが、遺伝子型I感染細胞および非感染対照では認められなかった。さらに、siRNAによるEMC1ノックダウンにより、遺伝子型III/IVの感染率は25%超から2%未満へと大きく低下し、EMC1がウイルス複製において重要な役割を果たすことが確認された。 〔総 括(Conclusion)〕 これらの結果から、EMC1は腎症惹起性BKPyV遺伝子型III/IVの細胞内輸送を促進し、腎尿細管細胞におけるウイルスの持続感染に寄与していることが示唆される。本研究は、臨床における遺伝子型分布の解析と分子生物学的・機能的解析を統合することで、BKPyVの遺伝子型の違いが腎移植における病原性の差異を規定することを示す機序的なエビデンスを提示した。さらに、EMC1はBKPyVNに関連する移植腎喪失を抑制するための新たな治療標的となり得るとともに、ポリオーマウイルス感染症における宿主－ウイルス相互作用の理解を深める重要な分子であることが示唆される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 深江 彰太				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名
	副 査	大阪大学教授	山口 通江	署名
	副 査	大阪大学教授	猪俣 善隆	署名

論文審査の結果の要旨

腎移植後の免疫抑制療法により、BKウイルス感染症の発症は腎移植の予後に直結する感染症の要因の一つとされる。本研究では、BKウイルス感染症の遺伝子型の相違について検討し、さらに遺伝子型別の尿細管細胞株におけるウイルス動態の違いについて解析した。腎移植後のBKウイルス感染症患者を対象とし、回収した尿検体からBKウイルスをPCRにて増幅し塩基配列を決定させた。遺伝子型を特定し、BKウイルス腎症にまで進展した症例がⅢ型とⅣ型で有意に頻度が増加していることからこれらがリスク因子となる可能性を示した。さらに、採取した尿検体からウイルスを分離し、それを尿細管細胞株に共培養させるとEMC1というタンパクが高発現していることを認めた。これらはRNAおよびタンパクレベルで高発現していることがわかり、さらにEMC1をノックダウンした尿細管細胞株では遺伝子型Ⅲ型およびⅣ型のBKウイルスの尿細管細胞核内での増殖を抑制するということが示された。本研究は、BKウイルス腎症の病態解明の可能性を示すものであり、博士（医学）の学位授与に値すると考える。