The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Human Herpesvirus 7 Open Reading Frames U12 and U51 Encode Functional β-Chemokine Receptors
Author(s)	忠垣, 憲次郎
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45435
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【51】

氏　　名	忠　垣　憲次郎（ただ　がき　けんじろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　１９２８４　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学　位　論　文　名	Human Herpesvirus 7 Open Reading Frames U12 and U51 Encode Functional β-Chemokine Receptors （ヒトヘルペスウイルス７がコードする U12 と U51 遺伝子は、機能的βケモカインレセプターである）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　山西　弘一 （副査） 教　授　松浦　善治　　教　授　塩田　達雄

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

ヒトヘルペスウイルスは宿主免疫を回避する過程で、宿主の様々な免疫制御遺伝子を獲得してきたと考えられ、ウイルスゲノム上に多数の免疫制御遺伝子ホモログをコードしている。代表的なものにケモカインおよびケモカインレセプターのホモログが知られている。ヒトヘルペスウイルス７（HHV-7）は、ヒトヘルペスウイルス６（HHV-6）やヒトサイトメガロウイルス（HCMV）と同じくβ-ヘルペスウイルスに属し、これらのウイルス同様ヒトケモカインレセプターのホモログをコードしている。近年 HCMV では、このケモカインレセプターホモログが、ウイルス感染細胞において免疫回避機構の一端を担っていることが明らかとなってきたが、HHV-6 や HHV-7 ではまだそのような機能は見つかっていない。本研究では、ウイルス感染細胞における免疫回避機構のメカニズムを解明するため、免疫系細胞でのみ増殖できる HHV-7 に焦点を当て、これがコードするケモカインレセプターホモログ U12 と U51 について、リガンドの同定とその機能を明らかにすることを目的として実験を行った。

［方法ならびに成績］

HHV-7U12 と U51 を K562 細胞に遺伝子導入し、それぞれ安定発現細胞株を樹立した。これらの細胞と既知のヒトケモカインを用いて、リガンド/レセプターの結合及びシグナル伝達について解析を行った。また、N 末端側に FLAG エピトープタグを付加し、K562 細胞で融合蛋白質を発現させ、その発現を FACS にて測定した。さらに、HHV-7U12 と U51 のリガンドに対する遊走活性について解析した。

Ca^{2+} mobilization assay の結果、U12 発現細胞では CCR7 のリガンドである ELC、SLC と CCR4 のリガンドである MDC、TARC の刺激により細胞内の Ca^{2+} 濃度が一過的に上昇した。また U51 発現細胞もこれらリガンドの刺激により細胞内の Ca^{2+} 濃度が一過的に上昇した。Anti-FLAG 抗体を用いた間接蛍光抗体法と FACS 解析により、FLAG-U12 と FLAG-U51 蛋白が細胞膜に検出された。遊走活性の結果、U12 発現細胞では ELC、SLC に対して遊走能が認められたが、MDC、TARC では認められなかった。また、U51 発現細胞では、これらのリガンドに対して遊走能は認められなかった。HHV-7 がコードするケモカインレセプターホモログ U12 と U51 は、アミノ酸配列の比

較より CCR4 や CCR7 と同じく 7 回膜貫通型であり、さらに Cystein 残基も保存されているといった特徴を持つことより、ケモカインレセプターに属するものと考えられた。

［総括］

今回の結果より HHV-7U12 と U51 は、CCR4 のリガンドである MDC、TARC と CCR7 のリガンドである ELC、SLC に反応し、シグナル伝達に関与していることが明らかになった。また、これらのリガンドに対する走化性が U12 と U51 で異なっていたことより、HHV-7 感染細胞内において両者は、違った役割を果たしている可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヒトヘルペスウイルス 7（HHV-7）がコードするケモカインレセプターホモログ U12 と U51 について、宿主免疫からの回避及びウイルス感染病態へのメカニズムを解明することを目的に、リガンドの同定とその機能解析を行った。その結果、U12 と U51 のリガンドとして、ヒトケモカインレセプターCCR4 のリガンドである MDC、TARC と CCR7 のリガンドである ELC、SLC を同定した。さらに、U12 では ELC、SLC に対して遊走能があるが、MDC、TARC にはなく、一方 U51 ではこれらに対して遊走能がないことも明らかにした。U12 と U51 は同じヒトケモカインと反応するが、遊走能が異なることから、HHV-7 感染細胞内においてそれぞれ違った役割を果たしていると考えられ、ウイルスの免疫回避及び感染病態への解明する上で重要な知見を与えるものと考える。よって、本論文は、学位の授与に値するものと考えられる。