OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	vFLIP upregulates IKKε, leading to spindle morphology formation through RelA activation
Author(s)	楊, 尊琳
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72160
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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名） 楊尊琳

	（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	上田 啓次
	副　査　大阪大学教授	塩田 達雄
	副　査　大阪大学教授	朝長 和典

論文審査の結果の要旨

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV）のvFLIP/K13は、KSHV潜伏感染で発現している数少ないKSHV遺伝子で、NFκB活性化とそれによる発癌、KSHV潜伏感染維持など、その生物活性について数多くの報告がある。

楊　尊琳はVirology 誌に発表した論文で、KSHV潜伏感染遺伝子vFLIP/K13が、IKKεの発現を誘導し、それによるNFκBファミリー遺伝子産物の一つであるRelAのS468リン酸化を高めることが、カポジ肉腫の特徴である内皮細胞の紡錘化に関わっていることを報告した。特にvFLIP/K13によるIKKεの発現誘導が内皮細胞の紡錘化に必要・十分であることを証明したことは、これまでの数多くのvFLIP/K13に関する報告ではみられなかった画期的な発見であった。vFLIP/K13発現細胞の樹立から、それを用いたNFκBファミリー遺伝子産物の発現促進と活性化、IKKεの発現誘導、IKKε過剰発現・ノックダウン細胞の樹立とそれを用いた一連の解析が論理的かつ正確に行われている。

以上、本成果は申し分なく学位に値するものと考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	楊　尊琳
論文題名 Title	vFLIP upregulates IKKε, leading to spindle morphology formation through RelA activation （vFLIPはRelAとIKKe を介して紡錘状の形態変化を誘導する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus (KSHV) is a gamma herpesvirus discovered in AIDS-associated Kaposi's sarcoma, and identified to be an etiologic agent of KS. vFLIP, a latent gene of KSHV, was identified as a FLICE-inhibitory protein (FLIP) to prevent apoptosis. vFLIP protein was also reported to activate NF-kB signaling pathway by binding with IKK-gamma, which activated IKKs. However, it is still largely unknown how vFLIP works in KSHV latently infected cells and in tumorigenesis. Thus, we tried to solve vFLIP function by establishing its stably expressing cell lines.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

【Methods】 vFLIP(WT or A57L) expressing EA.Hy.926 cell lines were established to verify the expression level of NF-kB related proteins. We found that IKK-epsilon was overexpressed in the cells and could relate with cell elongation/spindle like cell morphology. Thus, IKK-epsilon knocked down cells were established in the vFLIP expressing and IKK-epsilon expressing EA.Hy.926 cell lines were also established to evaluate IKK-epsilon effect on cell length.

【Results】

1. Both of vFLIP WT and A57L obviously upregulated RelB expression level, and translocated RelA, RelB and p50 into nucleus (activated form of NF-kB1), suggesting that vFLIP binding with IKK-gamma should not be necessary for NF-kB family proteins translocation to nucleus.
2. Both of vFLIP WT and A57L siginificangly upregulated I IKK-epsilon, so did in KSHV infected PEL cell lines.
3. Both of vFLIP WT and A57L expressing cells showed cell elongated/ spindle-like cell shape in EA.Hy.926 cells, which was correlated with IKK-epsilon overexpression. Knockdown of IKK-epsilon suppressed the elongated/ spindle-like cell shape and IKK-epsilon overexpression led to elongated/ spindle-like cell shape.

〔総　括(Conclusion)〕

vFLIP affected NF-kB family protein expression level and the activity which were not dependent on its IKKs binding status. vFLIP induced elongated/spindle cell shape formation should be dependent on IKK-epsilon upregulation.