

Vahid Rajabali Zadeh 論文内容の要旨

主 論 文

Human BST-2/tetherin inhibits Junin virus release from host cells and its inhibition is partially counteracted by viral nucleoprotein

ヒト BST-2/tetherin はフニンウイルスの宿主細胞からの放出を阻害し、その阻害作用はウイルス核タンパク質により部分的に相殺される。

Vahid Rajabali Zadeh, 浦田秀造, 坂口美亜子, 安田二郎

Journal of General Virology (掲載準備中)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：安田二郎教授)

※主任指導教員が不在の場合は、教室主任代理を記入すること。

緒 言

BST-2/Tetherin は、インターフェロンによって発現誘導される膜タンパク質である。抗ウイルス因子として、様々なエンベロープウイルスの宿主細胞からの粒子放出過程を阻害することで、ウイルスの増殖と伝播を抑制することが報告されている。フニンウイルス (JUNV) は、アレナウイルスの一種であり、高い致死率を伴うアルゼンチン出血熱の病原体である。本研究では、JUNV 感染に対する BST-2 の影響と役割を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

JUNV マトリクスタンパク質 Z により形成されるウイルス様粒子 (VLP) やエボラウイルスマトリクスタンパク質 VP40 により形成される VLP の放出過程に対する BST-2 の効果は、VLP アッセイにより検討した。FLAG タグを付加したヒト BST-2、FLAG タグを付加した JUNV マトリクスタンパク質 Z、JUNV 核タンパク質 NP、エボラウイルス表面糖タンパク質 GP、エボラウイルスマトリクスタンパク質 VP40 を発現するプラスミドを準備し、HEK293T 細胞、HeLa 細胞にトランスフェクションすることにより VLP アッセイを行った。BST-2 の作用機序解析は、透過電子顕微鏡を用いて行った。感染実験では、JUNV の Candid#1 株 (ワクチン株) の増殖効率を、HeLa-TKD 細胞 (BST-2 発現ノックダウン細胞) と HeLa-pLKO 細胞 (コントロール細胞) で比較した。JUNV 感染による細胞内及び細胞表面の BST-2 発現量は、ウェスタンブロット法と FACS を用い

て解析した。

結 果

まず、BST-2 の強制発現が Z タンパク質依存的な VLP の放出を強力に抑制することが認められた。透過電子顕微鏡を用いた解析では、BST-2 発現細胞において VLP 同士や VLP と細胞膜が物理的に繋ぎ留められていることが確認された。BST-2 の発現が抑制された HeLa-TKD 細胞では、HeLa-pLKO 細胞と比較して有意に感染性ウイルスの産生が亢進した。また、JUNV 感染により強力にインターフェロン応答が刺激され、BST-2 の発現誘導が認められた。しかし、BST-2 の細胞内発現量が上昇していた一方で、細胞表面の発現量は減少していることが分かった。更に、VLP アッセイにより、JUNV 核タンパク質 NP が、BST-2 による JUNV Z-VLP の産生阻害効果を部分的に抑制することが分かった。また、BST-2 によるエボラウイルス VP40-VLP の産生阻害効果も、JUNV の NP により抑制されることが認められた。

考 察

本研究により、新世界アレナウイルスの一種である JUNV の増殖が、ヒト BST-2 により阻害されることが明らかとなった。感染細胞では BST-2 の発現上昇が認められた一方で、細胞表面における BST-2 の発現は低下していたことから、BST-2 の細胞表面への輸送過程がウイルス感染により阻害されていることが示唆される。また、JUNV 感染がヒト BST-2 の機能を阻害することを発見したが、これはアレナウイルスに関しては初めての知見である。更に、JUNV の NP は、JUNV だけでなくエボラウイルスの粒子放出に対する BST-2 の阻害活性も抑制したことから、その効果は BST-2 に対する直接的なものであることが示唆される。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。