京都大学	博士（医 学）	氏　名	Gee, Peter
論文題目	APOBEC1-mediated editing and attenuation of Herpes simplex virus 1 DNA indicate that neurons have an antiviral role during Herpes simplex encephalitis　（単純ヘルペスウイルス DNA に対する APOBEC1 の editing 作用による抗ウイルス作用）		

（論文内容の要旨）Herpes simplex virus 1 (HSV-1) は、まれに致死性脳炎 (Herpes simplex encephalitis) を起こす。このHSV-1 に関して、その脳神経組織におけるウイルス抑制機序の解明は重要である。ところでAPOBEC1 (A1) はシチジン脱アミノ酵素であり小腸上皮細胞で特異的に発現しており、脂質代謝に関わるApo B100をコードするmRNA のC→Uへのeditingにより終止コドンを生じさせ、その蛋白質の機能発現を制御する分子である。本研究ではGFP発現HSV-1の哺乳ラットの脳神経組織への直接接種により脳炎を発症するHSV感染モデル実験系において、HSV-1感染したGFP発現神経細胞にA1の発現が誘導され、これらのラットの一部ではウイルス感染の進展が抑制され、それとともに脳炎症状から回復することを見出した。すなわち、HSV-1感染によりにA1が発現誘導され、そのA1がHSV-1感染に対して抑制的に働いていることを示唆する結果を得た。そこで、HIVに対して強力な抗ウイルス作用を有するシチジン脱アミノ酵素であるAPOBEC3Gと同じシチジン脱アミノ酵素であるA1が、HSV-1に対しても抗ウイルス作用を有するか培養細胞を用いて検討した。その結果、A1持続発現細胞においては、そのシチジン脱アミノ活性依存的にHSV-1の複製とウイルス産生が強力に抑制されること、この作用はA1特異的shRNAの導入により解除されること、さらにUL54領域のDNA配列の解析より、HSV-1 DNAのG→AあるいはC→T塩基置換により非同義変異が有意に起きることを見出した。そして、HSVのDNA合成阻害剤であるアシクロビル存在下ではHSVの初期遺伝子UL54領域RNAには塩基置換がほとんどないことより、A1はHSV-1 DNAを標的にediting作用を有することがわかった。

これらの結果から、HSVによる脳炎時に、そのウイルス感染神経細胞内において発現誘導されたA1によりウイルス抑制作用を受けることが示唆される。本研究は、ヘルペスウイルスがシチジン脱アミノ酵素の作用を受けることを示すはじめての報告であり、HSVに対する新たな作用機序による治療戦略の開発に結びつくものである。

（論文審査の結果の要旨）Herpes simplex virus 1 (HSV-1) は、まれに脳炎を起こすために、脳神経組織におけるウイルス抑制機序の解明は重要である。申請者らは、HSV-1 脳炎発症ラットの実験系において、神経細胞に APOBEC1 (A1)の発現が誘導され、HSV-1 感染に対して抑制的に働いていることを示唆する結果を得た。そこで、強力な抗レトロウイルス作用を有する APOBEC3G と類似の酵素である A1 が、HSV-1 に対しても抑制作用を有するかを検討した。その結果、A1 持続発現細胞においては、その酵素活性依存的に HSV-1 の複製とウイルス産生が強力に抑制されること、この作用は A1 特異的 shRNA の導入により解除されること、さらに UL54 領域の DNA 配列の解析より、HSV-1 DNA の G→A あるいは C→T 塩基置換により非同義変異が有意に起きることを見出した。一方、アシクロビル存在下では HSV の初期遺伝子 RNA には塩基置換がほとんど検出されないことより、A1 は HSV-1 DNA を標的に editing 作用を有することがわかった。本研究は、ヘルペスウイルスがシチジン脱アミノ酵素の作用を受けることを示すはじめての報告である。

以上の研究はHSV-1脳炎発症機序の解明に貢献し、抗ウイルス療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 1 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降