

## 28KA-pm03

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスによる宿主ユビキチンシステムの脱制御  
○藤室 雅弘<sup>1</sup>, 横沢 英良<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院薬)

【目的】カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)は潜伏感染時に核内蛋白質 LANAを発現する。また、LANAを含むKSHV蛋白質は、宿主のシグナル伝達の模倣と操作を行い、転写制御、細胞増殖亢進、アポトーシス抑制、免疫回避を獲得する。つまり、KSHVは宿主細胞の分子間制御や細胞機能を巧みに利用し、感染細胞内外の環境を自己に都合よく変化させる。我々は、細胞内のユビキチン化修飾機構がLANAにより脱制御されKSHVの病原性発現に寄与していることを明らかにした。

【方法・結果】我々は、GST-pulldown assayとペプチドMSフィンガープリント法により、細胞性のLANA結合蛋白質として脱ユビキチン化酵素HAUSP(USP7)を同定した。HAUSPはポリユビキチン化されプロテアソームにより分解される標的蛋白質からポリユビキチン分子を解離させ、標的蛋白質の安定化を誘導する。また、HAUSPはHSV-1のICP0やEBVのEBNA1と結合することが既に報告されている。我々は、LANAのC末端に存在するHAUSP結合領域と、HAUSP分子内のLANA結合領域を決定し、さらに、LANAとHAUSPの結合はLANAの脱ユビキチン化と安定化に重要であることを明らかにした。また、LANAとHAUSPの相互作用は、p53のポリユビキチン化酵素E3であるMDM2の安定化にも関与していた。MDM2はHAUSPの基質であり、HAUSPによってMDM2は安定化する。我々の結果でも、ウイルス非感染細胞と比較してKSHV感染細胞ではLANA依存的にMDM2が有意に安定化していた。

【考察】KSHV感染細胞でのMDM2安定化とp53不安定化は、我々を含む複数のグループにより報告されている。このLANAとHAUSPによるMDM2安定化と、MDM2のポリユビキチン化活性増強によるp53不安定化はKSHVの発がんに深く関与していると推測される。