

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 <b>1185</b> 号	氏名	上村 勇作
審査担当者	主査	桑野 剛一	(印)
	副主査	三溝口 亮志	(印)
	副主査	西 昭徳	(印)
主論文題目 : The N-terminal fragment of PA subunit of the influenza A virus severely impairs ribonucleoprotein (RNP) activity via suppression of its RNP expression (インフルエンザ A ウイルスの PA サブユニットの N 末端断片は RNP 発現抑制を通じて RNP 活性を著しく阻害する)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本論文は、インフルエンザ A ウイルスの PA サブユニットの N 末端断片が、PB1、PB2、PA 等の発現を抑制して、RNP 活性を阻害することを明らかにした。

その阻害には、PA のアミノ酸領域 (N 末端の 1-188 アミノ酸) が必要である。また、PA のエンドヌクレアーゼ活性を失活させるとその阻害効果が消失することから、阻害発現にはエンドヌクレアーゼ活性が極めて重要であった。エンドヌクレアーゼはウイルス由来核酸を認識するが、宿主由来 RNA を認識しないようである。また、エンドヌクレアーゼの直接の標的分子は不明であるが、DNA あるいは mRNA が標的になるか今後の解析に興味もたれる。

以上、本論文はインフルエンザ A ウイルスの PA、とりわけ、N 末端の 1-188 アミノ酸を有する PA による新規の RNP 活性の阻害を見出した。また、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する化学療法剤開発の可能性を示唆しており、学位論文として高く評価できる。

### 論文要旨

インフルエンザウイルスのリボ核酸蛋白質 (Ribonucleoprotein: RNP) 複合体は、感染細胞内において、独立して複製と転写を行う。これまでの我々の研究において、RNP 複合体を構成するサブユニットの一部を他の亜型由来のものと置きかえることによって、インフルエンザウイルスの RNP 活性が著しく障害されることが示されている。これらの結果は、インフルエンザウイルスを持って、インフルエンザウイルスを阻害できる可能性を示唆するものである。そこで、様々な亜型の組み合わせ、または RNP 複合体を形成する構成タンパク質を模倣するタンパク質断片を用いて、干渉 (阻害) 実験を行った。この研究過程において、PA サブユニットの N 末断片によって、RNP のタンパク質発現が効果的に抑制されるというとても興味深い現象を見つけた。同時に、この抑制には PA が本来持つエンドヌクレアーゼ活性に関わる 2 つの残基 (D108A と K134A) が不可欠であることがわかり、このことから RNP のタンパク質発現抑制に断片上のエンドヌクレアーゼ活性が関与していることが示唆された。更に、この RNP タンパク質発現の抑制に重要である 3 つのアミノ酸 (P28、M86、E100) と、最小アミノ酸領域 (N 末端の 1-188 アミノ酸) を決定した。また、PA サブユニットの N 末断片が RNP のタンパク質発現を効果的に阻害することから、インフルエンザウイルスによるインフルエンザウイルスの阻害というユニークな発想による阻害薬としての応用が期待できる。