

氏名	團 迫 浩 方
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Differential activation of interferon-inducible genes by hepatitis C virus core protein mediated by the interferon stimulated response element (インターフェロン刺激応答配列を介したC型肝炎ウイルスコアタンパク質によるインターフェロン誘導遺伝子の示差的活性化)
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 清水 憲二 助教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染は高率に慢性肝炎を引き起こし、20-30年の長い年月を経て、その半数程度は肝硬変や肝がんに進行することが知られている。HCVコア蛋白質は細胞の機能に様々な影響を及ぼすことが報告されており、ウイルスの持続感染や肝細胞のがん化とのかかわりあい注目されている。我々は以前、遺伝子型1bのコンセンサス配列をもつコア蛋白質がヒト不死化肝PH5CH8細胞において、インターフェロン(IFN)により誘導される2'-5'-オリゴアデニル酸合成酵素(2'-5'-OAS)遺伝子プロモーターを転写レベルで活性化することを報告した。コア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子の活性化機構を明らかにすることを目的として、本研究ではIFNシグナル伝達系に対するコア蛋白質の影響をさらに詳細に解析した。コア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子プロモーターの活性化はHCVの遺伝子型やウイルス株に共通して起きる現象であり、コア蛋白質のN末端側20アミノ酸が活性化に重要な領域であることを示した。コア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子の活性化はJAK-STATシグナル伝達系に関わる既知の宿主因子の発現レベルやリン酸化状態の高進とは別の機構により起こっていることが示唆された。また、コア蛋白質は2'-5'-OAS遺伝子プロモーター内に存在するようなvariant typeのISRE配列を好み、2'-5'-OAS遺伝子型と1塩基異なるISRE配列をもつADAR1遺伝子プロモーターも効率よく活性化することを明らかにした。これらの現象は、HCVのIFNシグナル伝達系への影響を考える上での新たな知見になるものと思われる。

論文審査結果の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染は、20~30年の長い年月を経て、肝硬変や肝がんに進行することが知られている。HCVのコア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子の活性化機構を明らかにすることを目的として、IFNシグナル伝達系に対するコア蛋白質の影響を解析した。コア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子プロモーターの活性化はHCVの遺伝子型やウイルス株に共通して起きる現象であり、コア蛋白質のN末端側20アミノ酸が活性化に重要な領域であった。コア蛋白質による2'-5'-OAS遺伝子の活性化はJAK-STATシグナル伝達系に関わる既知の宿主因子の発現レベルやリン酸化状態の高進とは別の機構により起こっていることが示唆された。

また、コア蛋白質は2'-5'-OAS遺伝子プロモーター内に存在するようなvariant typeのISRE配列を好み、2'-5'-OAS遺伝子型と1塩基異なるISRE配列をもつADAR1遺伝子プロモーターも効率よく活性化することを明らかにした。これらの現象は、HCVのIFNシグナル伝達系への影響を考える上での新たな知見になるものと考えられる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。