



Title	Involvement of PA28 $\gamma$ -Dependent Pathway in Insulin Resistance Induced by Hepatitis C Virus Core Protein
Author(s)	宮本, 大伸
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47565">https://hdl.handle.net/11094/47565</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	宮本大伸
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20947 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	Involvement of PA28 $\gamma$ -Dependent Pathway in Insulin Resistance Induced by Hepatitis C Virus Core Protein (C 型肝炎ウイルスコア蛋白質によるインスリン抵抗性誘発における PA28 $\gamma$ の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 善治 (副査) 教授 林 紀夫 教授 生田 和良

### 論文内容の要旨

#### [ 目 的 ]

国内だけでも 200 万人もの感染者がいる C 型肝炎ウイルス (HCV) は、高率に慢性化し、やがて肝細胞癌を発症する。我が国での肝細胞癌の 8 割近くは HCV 感染に起因している。また、近年、HCV 感染による肝臓以外の病変を認める報告が増えている。その中でも、HCV 感染と糖尿病、特にインスリン抵抗性との関連性が強く指摘されている。さらに、動物モデルにおいても HCV コア遺伝子トランスジェニックマウス (CoreTg) で、顕著なインスリン抵抗性が示すことが報告され、HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性の誘発が明らかにされている。

HCV コア蛋白質はプロテアソームアクチベーター 11S  $\gamma$  (PA28  $\gamma$ ) と特異的に結合し、PA28  $\gamma$  依存的に分解されることが分かっている。本研究では HCV 感染によるインスリン抵抗性獲得機構を明らかにする目的で、PA28  $\gamma$  遺伝子をノックアウトした HCV コア遺伝子トランスジェニックマウス (CoreTg-PA28  $\gamma$  KO) を用い、HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現における PA28  $\gamma$  の役割を解析した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

CoreTg-PA28  $\gamma$  KO を交配によって作製した。血中グルコース濃度について CoreTg および CoreTg-PA28  $\gamma$  KO の両マウス間に差は認められなかった。血中インスリン濃度について CoreTg は、有意に高値を示したが、CoreTg-PA28  $\gamma$  KO は対照の B6 マウスと同等であった。また、インスリン負荷試験においても CoreTg マウスは、対照の B6 マウスに比べ有意に低いインスリン感受性を示したが、CoreTg-PA28  $\gamma$  KO マウスは対照の B6 マウスと同等の反応性を示した。また、肝臓内のインスリンシグナル分子である IRS-1 と IRS-2 のリン酸化および発現量を調べた。その結果、CoreTg において IRS-1 のリン酸化の低下、および IRS-2 の発現量の低下が認められた。一方、CoreTg-PA28  $\gamma$  KO は、B6 マウスと同等のリン酸化および発現量を示した。いずれの解析でも、PA28  $\gamma$  ノックアウトマウスは B6 マウスと同等であった。

#### [ 総 括 ]

PA28  $\gamma$  は HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性の誘導に必要な宿主因子であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）の感染によって引き起こされるC型肝炎の患者は、国内で約200万人と推定されている。感染すると、慢性化から高率に肝硬変および肝細胞癌を発症することから、深刻な肝炎ウイルス感染症との認識がなされている。一方、肝臓以外での病変とC型肝炎との相関を認める報告が近年増えている。中でも、臨床研究でインスリン抵抗性との相関性が強く指摘され、HCVコア遺伝子トランスジェニックマウス（CoreTg）が顕著なインスリン抵抗性を示したことから、HCVコア蛋白質が原因因子として注目されている、HCVコア蛋白質は宿主蛋白質プロテアソームアクチベーター11S $\gamma$ （PA28 $\gamma$ ）と特異的に結合し、PA28 $\gamma$ 依存的に分解されることが分かっている。申請者はHCV感染によるインスリン抵抗性獲得機構を明らかにする目的で、マウスモデルを用い、インスリン抵抗性発現におけるPA28 $\gamma$ の役割を解析した。申請者の研究で、コア蛋白質発現によって認められる高インスリン血症やインスリン抵抗性がPA28 $\gamma$ 遺伝子を欠損させることによって改善されたことから、コア蛋白質によるインスリン抵抗性の誘導にPA28 $\gamma$ が必須であることが示唆された。申請者は、競争の激しいC型肝炎研究において独自の視点から結果を導きだし、新たな治療薬開発の方向性を示した。以上のことから、申請者の研究は医学領域において価値ある研究であり、学位の授与に値すると考えられる。