



Title	Human VAP-C Negatively Regulates Hepatitis C Virus Propagation
Author(s)	久木原, 博
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58117
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【51】

氏 名	く き はら ひろし 久 木 原 博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 3 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Human VAP-C Negatively Regulates Hepatitis C Virus Propagation (ヒトVAP-CはC型肝炎ウイルスの増殖を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松浦 善治 (副査) 教 授 生田 和良 教 授 上田 啓次

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

C型肝炎ウイルス (HCV) は血液や血液製剤を介して感染し、一旦感染すると持続感染に移行し、慢性肝炎、脂肪肝、肝硬変を経て肝細胞癌を発症することが知られている。我が国でもペグ化インターフェロンとリバビリンの併用療法が開始されたが、著効率は50%程度でありより有効な治療法の確立が急務となっている。治療法の確立にはHCVの感染や複製機構の解明が不可欠であるが、HCVの感染環の多くは未だ明らかにされていない。HCVの非構造蛋白質は宿主蛋白質と共にウイルスゲノムの複製を調節している。Human vesicle-associated membrane protein-associated protein (VAP) subtype A (VAP-A) およびB (VAP-B) はHCVの複製を正に調節している。しかしながら、VAP-BのスプライシングバリエーションであるVAP-Cの機能はほとんど解析されていない。そこで今回我々は、HCVの複製におけるVAP-Cの役割について検討した。

〔 方 法 なら び に 成 績 〕

各種VAPをNS5AやNS5Bとともに培養細胞に発現し、免疫沈降法によって相互作用を解析した。また、HCVレプリコン細胞やJFH-1ウイルスの培養系に各種VAPを発現させ、イムノプロットや定量的RT-PCRによって、ゲノム複製や粒子産生への影響を解析した。さらに、VAP-CのC末端に存在するサブタイプ特異配列を認識する特異抗体を作製し、VAP-Cの臓

器分布を解析した。

VAP-Cは主に腸管、子宮、膀胱などに発現していたが、VAP-AやVAP-Bの発現が高い肝臓ではほとんど検出されなかった。VAP-AとVAP-Bはmajor sperm protein (MSP) ドメイン、coiled-coil motif、および膜貫通領域の三つの機能ドメインで構成されており、coiled-coilとMSPドメインを介してそれぞれNS5AとNS5Bに結合することが知られている。一方、VAP-CはVAP-BのMSPドメインとサブタイプ特異配列のみで構成されており、NS5Bとは結合するがNS5Aには結合しなかった。VAP-Cを過剰発現させると、VAP-AとVAP-BのNS5Bへの結合が阻害された。また、VAP-AやVAP-Bを発現させたHuh70K1細胞にJFH-1ウイルスを感染させると、対照細胞に比べて細胞内のウイルスRNA量は10-30倍に増加したが、VAP-Cを発現させた細胞では5分の1程度に減少した。

〔 総 括 〕

VAP-CはVAP-AやVAP-BのNS5Bへの結合を競合的に阻害する事によって、HCVの複製を抑制していることが明らかとなった。また、VAP-Cの発現はHCVの臓器親和性を規定する要因の一つである可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

C型肝炎ウイルス (HCV) は世界で2億人、国内でも200万人もの感染者が存在することが知られている。ペグ化インターフェロンおよびリバビリンの併用療法における著効率は50%程度と低く、より有効な治療法の確立が必要となっている。近年、ウイルスタンパク質の機能と併せてHCVの複製に必須な宿主タンパク質も同定されてきており、申請者は、ウイルスの複製に必須とされるvesicle-associated membrane protein associated protein (VAP) subtype A (VAP-A)およびsubtype B (VAP-B) に着目し、VAP-Bのスプライシングバリエーションであり機能未知のVAP-CのC型肝炎治療分子としての可能性を検討した。VAP-Cはウイルス複製に必須な宿主因子のリクルーターとして機能する非構造タンパク質NS5Aとは結合しないが、RNAポリメラーゼのNS5Bと結合することで、NS5BとVAP-AまたはVAP-Bとの結合を競合的に阻害し、ウイルスの複製を抑制した。さらに、VAP-Cは肝臓組織において発現していないことから、HCVの組織親和性を規定する一員であることが示唆された。申請者は、C型肝炎の新規治療薬開発を目標とし、有効な治療因子の同定に成功し新たな治療の可能性を示した。以上のことから、申請者の研究は医学領域において価値のある研究であり、本医学系研究科からの学位の授与に相当すると考えられる。