

Title	Elimination of Hepatitis C Virus from Hepatocytes by a Selective Activation of Therapeutic Molecules
Author(s)	温, 暁玉
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58120
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	温 暁 玉
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24371 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	Elimination of Hepatitis C Virus from Hepatocytes by a Selective Activation of Therapeutic Molecules (C型肝炎ウイルス感染細胞特異的なウイルス排除システムの構築)
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)に感染すると高率に慢性化し、肝硬変を経て肝細胞癌を発症する。ペグ化インターフェロン(IFN)とリバビリンの併用により治療効果の改善が認められているが、1型のHCVに感染しウイルス量の多い難治性C型肝炎患者に対する著効率は50%程度であり、非感染細胞への負荷や免疫系への過剰反応等の副作用が問題となっている。本研究では、HCVに感染した細胞特異的にウイルスの複製を抑制する宿主因子を活性化できるシステムを構築し、非感染細胞に負荷を与えることなく、感染細胞からHCVを排除する方法を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

ウイルス複製を抑制する宿主因子としては、I型IFNの主要な転写因子であるIRF7のdominant-active変異体(284-454アミノ酸領域の欠損)と、HCV複製を抑制する宿主因子として我々が同定したVAP-Cを選定した。これらの宿主因子が小胞体でHCVのプロテアーゼによって切断されて活性化するように、RIG-Iのアダプター分子であるIPS-1のHCVプロテアーゼ認識部位と膜貫通領域をC末端に付加したコンストラクト、cIRF7とcVAP-Cを構築した。IRF7のdominant-active変異体はHCVレプリコン細胞やJFH-1ウイルスの感染細胞に発現させると、I型IFNの誘導を介してHCVの複製を顕著に抑制した。cIRF7は、HCVプロテアーゼが発現している細胞内で特異的に切断され、IFNプロモーターを活性化することが確認された。また、cIRF7はHCVレプリコン細胞やJFH-1ウイルスの感染細胞内で、HCVプロテアーゼにより切断されて核へ移行し、I型IFNの誘導を介して抗HCV活性を示した。さらに、IFNに抵抗性を示すHCVレプリコン細胞においても、同等の効果を示したことから、IFN療法に耐性なC型肝炎患者にも応用できる可能性が示唆された。また、cVAP-CもHCVプロテ

アーゼの発現に依存して抗HCV活性を発揮した。

[総 括]

今回構築した抗HCV分子は、感染細胞を排除することなくウイルスを排除できることから、治療ワクチンで問題となる感染細胞の急激な傷害による劇症化の危惧は少ない。また、これらの抗HCV分子は非感染細胞では活性化されないため正常細胞への負荷も軽く、さらに、IFN耐性レプリコン細胞でも効果を示したことから、難治性の慢性C型肝炎患者にも治療効果が示唆された。

論文審査の結果の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染すると高率に慢性化し、肝硬変を経て肝細胞癌を発症する。ペグ化インターフェロン(IFN)とリバビリンの併用により治療効果の改善が認められているが、1型のHCVに感染しウイルス量の多い難治性C型肝炎患者に対する着効率は50%程度であり、非感染細胞への負荷や免疫系への過剰反応等の副作用が問題となっている。本研究では、HCVに感染した細胞特異的にウイルスの複製を抑制する宿主因子を活性化できるシステムを構築し、非感染細胞に負荷を与えることなく、感染細胞からHCVを排除する方法を検討した。

今回構築した抗HCV分子は、感染細胞を排除することなくウイルスを排除できることから、治療ワクチンで問題となる感染細胞の急激な傷害による劇症化の危惧は少ない。また、これらの抗HCV分子は非感染細胞では活性化されないため正常細胞への負荷も軽く、さらに、IFN耐性レプリコン細胞でも効果を示したことから、難治性の慢性C型肝炎患者にも治療効果が示唆された。

以上のことから、博士(医学)の学位に値すると考えられる。