



Title	Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus
Author(s)	山本, 聡美
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59568
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 聡美
論文題名 Title	Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus (C型肝炎ウイルスの細胞内侵入にはリポタンパク質受容体が相補的に関与している)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 C型肝炎ウイルス(HCV)は、リポタンパク質やアポリポタンパク質と結合して、lipovirparticles (LVPs)として存在しており、LVPsの形成はHCVの粒子形成や細胞内侵入に重要であることが知られている。HCVの受容体候補分子のうち、脂質代謝において重要な役割を果たす因子が複数あることから、これらの因子はウイルス粒子と結合しているリポタンパク質と相互作用してHCVの細胞内侵入に寄与しているものと考えられる。Scavenger receptor class B type 1 (SR-B1)は肝臓に多く発現しており、主に高密度リポタンパク質を肝細胞内に取り込む。Low-density lipoprotein receptor (LDLR)もまた、リポタンパク質が結合する受容体であり、肝臓を含む多くの組織で発現している。しかしながら、HCVの細胞内侵入におけるSR-B1やLDLRの役割は不明な点が多い。そこで本研究は、HCVの細胞内侵入における、SR-B1やLDLR等のリポタンパク質受容体の役割を解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 CRISPR/Cas9システムを用いて、SR-B1とLDLRを単独で、あるいは同時に欠損させたHuh7細胞株(SR-B1 KO細胞、LDLR KO細胞、DKO細胞)を樹立した。SR-B1とLDLRを同時に欠損させたDKO細胞にHCVを接種すると、SR-B1 KO細胞やLDLR KO細胞に比べて、細胞内のHCV RNA量は顕著に低下した。また、DKO細胞にSR-B1やLDLRを発現させると感染性が回復したことから、SR-B1とLDLRはHCVの感染過程で相補的に作用することが示された。さらに、リポタンパク質受容体の一つである、Very low-density lipoprotein receptor (VLDLR)をDKO細胞に発現させてもHCVの感受性は回復したことから、VLDLRはHCVの細胞内侵入においてSR-B1やLDLRと類似の役割を持つことが示された。一方、リポタンパク質との結合能を低下させたリポタンパク質受容体の変異体を、DKO細胞に発現させても感染性は回復しなかったことから、リポタンパク質受容体のリポタンパク質との結合能が、HCV感染に重要であることが示唆された。さらに、HCVを密度勾配遠心法で分画して感染性を検討したところ、HCVは粒子の密度に対応したリポタンパク質受容体を利用して感染することが示された。 〔総括(Conclusion)〕 リポタンパク質受容体であるSR-B1, LDLR, そして、VLDLRは、HCVの細胞内への侵入過程において相補的に働き、HCVは粒子に結合したリポタンパク質の密度に依存して、これら受容体を使い分けていることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 聡美													
論文審査担当者	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(職)</th> <th>氏 名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主 査</td> <td>大阪大学教授</td> <td>松浦 善治</td> </tr> <tr> <td>副 査</td> <td>大阪大学教授</td> <td>塩田 圭一</td> </tr> <tr> <td>副 査</td> <td>大阪大学教授</td> <td>岡田 雅人</td> </tr> </tbody> </table>		(職)	氏 名	主 査	大阪大学教授	松浦 善治	副 査	大阪大学教授	塩田 圭一	副 査	大阪大学教授	岡田 雅人
		(職)	氏 名										
	主 査	大阪大学教授	松浦 善治										
副 査	大阪大学教授	塩田 圭一											
副 査	大阪大学教授	岡田 雅人											
論文審査の結果の要旨 C型肝炎ウイルス(HCV)は脂肪肝、肝硬変、肝細胞癌等の慢性肝疾患の主要原因ウイルスであるが、HCVの感染環には未だ不明な点が多く残されている。ウイルス粒子は豊富に脂質を含有しており、その形態がリポタンパク質と類似していることからlipovirions (LVPs)とも呼ばれる。これまでの報告から、LVPsの形成はHCVの粒子形成や細胞内侵入に重要であることが示唆されていたが、その詳細は不明なままであった。 今回、HCV感染への関与が報告されているリポタンパク質受容体であるSR-B1とLDLRをCRISPR/Cas9システムで欠損させたHuh7細胞株を樹立することで、SR-B1とLDLRがHCVの感染において相補的な役割を持つことが示された。さらに、リポタンパク質受容体の一つであるVLDLRは、Huh7細胞にはほとんど発現していないものの、HCVの細胞内侵入においてSR-B1やLDLRと類似の役割を持つことが明らかになった。また、これらの受容体を介したHCV感染にはリポタンパク質受容体のリポタンパク質との結合能が重要であり、HCVはLVPsの密度に依存してこれら受容体を使い分けていることが示された。以上の結果から、LVPsの形成はリポタンパク質受容体を介した細胞内侵入において重要な役割を果たしていることが示唆された。 これらの成績は、HCVがLVPsを形成することで細胞内侵入に種々のリポタンパク質受容体を利用する機構を詳細に解析し明らかにしていることから、学位の授与に値すると考えられる。													