OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	SIRT1 enhances hepatitis virus B transcription independent of hepatic autophagy
Author(s)	山井, 琢陽
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77568
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	山井　琢陽
論文題名 Title	SIRT1 enhances hepatitis virus B transcription independent of hepatic autophagy (SIRT1は肝細胞オートファジーと独立してB型肝炎ウイルスの転写を亢進させる)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

B型肝炎ウイルス（HBV）感染症は世界で約3.5億人が感染し、肝硬変や肝細胞癌の原因の一つとして重要な疾患である。しかし肝細胞からウイルス遺伝子の完全排除する治療法はなく、新たな治療標的が検索されている。今回細胞内の恒常性維持に重要な機構であるオートファジーに着目し、オートファジーの制御がHBV産生に与える効果を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

HBV定常発現細胞としてHepG2.2.15細胞株を、HBV感染可能細胞としてNTCP強制発現HepG2細胞を使用した。感染用のHBVイノキュラムにはHBV定常発現細胞の上清を濃縮して使用した。オートファジー進行の評価にはバフィロマイシンを用いてLC3-IIのタンパク発現量の増加を比較するAutophagic flux assayを行った。

飢餓培地またはラパマイシンによりオートファジーを亢進させると、SIRT1のタンパク発現量、pregenomeRNA (pgRNA) 発現量、HBc抗原量は増加した。オートファジーのcore proteinであるAtg7またはAtg13のノックダウンによりオートファジーを抑制させると、SIRT1のタンパク発現量、pgRNA発現量、HBc抗原量は変化しなかった。SIRT1活性化剤であるレスベラトロール添加により、オートファジーは亢進し、pgRNA発現量、HBc抗原量も増加した。SIRT1のノックダウンにより、オートファジーは抑制され、pgRNA発現量、HBc抗原量も抑制された。SIRT1のノックダウン下に飢餓刺激を加えると、オートファジーの亢進は認められたが、pgRNA発現量、HBc抗原量は変化しなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

SIRT1はオートファジーとは独立しウイルス産生を調節していることが示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山井　琢陽

論文審査担当者	（職）	氏名
主　査	大阪大学教授	竹原徹郎
副　査	大阪大学教授	上田敬次
副　査	大阪大学教授	桑木泰宏

論文審査の結果の要旨

本研究では、HBV定常発現細胞であるHepG2.2.15細胞およびHBV感染可能細胞であるNa^+-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) 強制発現HepG2細胞を使用し、HBV発現/感染によってSIRT1の発現が亢進しオートファジーが促進すること、またSIRT1の発現はオートファジーの進行とは独立して肝細胞内のpregenome RNA発現量、HBc抗原量を正に制御することを明らかにした。

本研究はHBV複製における肝細胞オートファジーとSIRT1の関係性を示し、HBV遺伝子複製に関する新知見を提供するとともに、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示していると判断する。そのため本論文は学位論文として十分に価値あるものと認定する。