



Title	TIMM29 interacts with hepatitis B virus preS1 to modulate the HBV life cycle
Author(s)	Muriungi, Gakii Nelly
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/81873">https://hdl.handle.net/11094/81873</a>
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、<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。

*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	Nelly Gakii Muriungi
論文題名 Title	TIMM29 interacts with hepatitis B virus preS1 to modulate the HBV life cycle (TIMM29はB型肝炎ウイルス [HBV] preS1と相互作用し、HBVの生活環を調節する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Hepatitis B virus (HBV), a major global health problem, can cause chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinomas in chronically infected patients. However, before HBV infection can be adequately controlled, many mysteries about the HBV life cycle must be solved.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>In this study, we identified TIMM29, an inner mitochondrial membrane protein, as an interaction partner of the preS1 region of the HBV large S protein. The interaction was verified by both an immunoprecipitation with preS1 peptides and a GST-pulldown assay. Immunofluorescence studies also showed colocalization of preS1 and TIMM29. Moreover, we determined that the preS1 bound with amino acids 92-189 of the TIMM29 protein. Infection of HBV in TIMM29-overexpressing NTCP/G2 cells resulted in a significant decrease of HBeAg and both extracellular particle-associated and core particle-associated HBV DNA without affecting cccDNA formation. Comparable results were obtained with TIMM29-overexpressing HB611 cells, which constitutively produce HBV. In contrast, knockout of TIMM29 in NTCP/G2 cells led to higher production of HBV including HBeAg expression, as did knockout of TIMM29 in HB611.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>Collectively, these results suggested that TIMM29 interacts with the preS1 region of the HBV large S protein and modulates HBV amplification.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)	
Nelly Gakii Muriungi	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 上田 裕次
	副 査 大阪大学教授 松浦 善弘
	副 査 大阪大学教授 塩田 達彦
論文審査の結果の要旨	
<p>本論文では、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) の膜タンパクの一つで、感染性粒子形成に重要な large S (LS) 蛋白のN末に位置する preS1 領域が、ミトコンドリア内膜因子 TIMM29 (Translocase Of Inner Mitochondrial Membrane 29) と相互作用することから、TIMM29 の HBV 感染サイクルにおける意義を解析した。</p> <p>TIMM29 を強発現させると、NTCP を発現した HepG2 による HBV 感染系で、HBV 関連遺伝子の発現 (3.5kb 及び 2.4、2.1kbRNA) の発現が抑制され、TIMM29 の発現をノックアウトすると、逆にこれらの発現が増強された。この現象は感染性を変動させることなく起こっていることがわかった。</p> <p>この現象は、HBV を恒常的に産生する系でも示されており、HBV 感染サイクルにおける TIMM29 の意義が判明した。</p> <p>preS1 領域とTIMM29との相互作用がこの現象にどのように関連するかという疑問は残るが、一連の解析は、詳細かつ精巧に行われており、博士 (医学) の授与に値する。</p>	