OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hepatitis C virus enhances Rubicon expression, leading to autophagy inhibition and intracellular innate immune activation
Author(s)	塩出, 悠登
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81915
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	塩出　悠登
論文題名 Title	Hepatitis C virus enhances Rubicon expression, leading to autophagy inhibition and intracellular innate immune activation (HCVウイルスはRubiconの発現を増強し、オートファジーの阻害と細胞内免疫の活性化を起こす)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

2011年にDirect Acting Antivial(DAA)製剤が開発されて以降、内服によるC型肝炎（HCV）の治療が進み、90%以上の症例でSVRが達成されるようになった。しかし、DAA製剤による治療は薬剤耐性が出現する可能性があり、治療不成功例では更に治療困難な状況に陥ってしまうため、DAA製剤以外の治療法の開発は重要である。オートファジーは細胞分解系の一つであり、細胞の恒常性を維持する細胞保護的な作用が近年報告されている。オートファジーはHCV生活感の様々な段階で何らかの関与をしているという報告があり、また肝細胞にHCVが感染することでLC3-IIが増加すると言った報告があるが、HCVウイルス感染が肝細胞オートファジーとHCV複製に与える影響は不明な点が多いため、本検討を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

肝癌細胞株にHCVウイルスを感染させると、オートファジーは後期段階で抑制され、Rubiconの発現が亢進した。また、HCV感染細胞でRubiconをノックダウンするとオートファジーが亢進したため、HCV感染によるオートファジー抑制にはRubiconが関与していることが示唆された。次に、HCVレプリコンでRubiconをノックダウンするとI型インターフェロン（IFN）関連遺伝子の発現が抑制され、HCV複製が亢進した。また、HCVレプリコンでRubiconを過剰発現するとIFN関連遺伝子の発現が亢進し、HCV複製が抑制された。HCVレプリコンに後期オートファジーの阻害剤であるBafilomycinA1またはクロロキンを投与すると、オートファジーが抑制され、1型IFN経路が活性化し、HCV複製が抑制された。一方、HCVレプリコンでAtg7をノックアウトするとオートファジーが前期段階で阻害され、HCV複製は抑制されるが、1型IFN経路は活性化しなかった。ヒト化肝臓キメラマウスにHCV患者由来血清を投与し、HCVを感染させると、肝細胞でのRubiconの発現が亢進し、1型IFN経路が活性化した。また、HCV治療薬でマウスのHCVを排除すると、HCV感染によるRubiconの増加が軽減し、I型IFN経路の活性化が軽減された。C型慢性肝炎患者の肝臓ではRubicon及びIFN刺激遺伝子の発現レベルは非B非C型肝炎患者の肝臓より高かった。

〔総　括(Conclusion)〕

HCV感染はRubiconを増加させ、肝細胞のオートファジーを後期段階で抑制し、細胞内免疫を活性化させた。Rubiconの誘導は細胞内免疫応答の活性化を介してHCV複製に関与している。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）塩出　悠登

	（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	竹原敏宏
	副　査　大阪大学教授	吉森保
	副　査　大阪大学教授	上田務次

論文審査の結果の要旨

2011年にDirect Acting Antivial(DAA)製剤が開発されて以降、内服によるC型肝炎（HCV）の治療が進み、90%以上の症例でSVRが達成されるようになった。しかし、DAA製剤による薬剤耐性出現の問題やSVR後発癌の問題が残されているため、HCV病態の解明は重要である。

本研究は細胞分解系の一つであるオートファジーがHCV複製に与える影響を検討したものである。肝癌細胞株を用いた検討では、肝癌細胞にHCVが感染するとオートファジーが抑制され、I型IFN経路が活性化しHCV複製が抑制されること、またその機序にRubicon蛋白の発現亢進が関与することを示した。さらにヒト肝細胞キメラマウス、ヒト肝生検検体においても、HCV感染によりRubiconの発現が亢進し、I型IFN経路が活性化すること、またその2つに正の相関関係があることを見出した。本研究はRubiconとオートファジー、HCV複製の間の新たな相関関係を見出したものであり、博士（医学）の学位授与に値する。