

氏名	黒木美沙緒
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4707 号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	PML tumor suppressor protein is required for HCV production (がん抑制タンパク質PMLはHCV産生に必要である)
--------	---

論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 山本 和秀 准教授 大内田 守
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

がん抑制因子 PML は PML-nuclear body と呼ばれる核内構造体を形成し、細胞の増殖やアポトーシス、抗ウイルス活性等の機能に関与している。近年、C型肝炎ウイルス(HCV)のコアタンパク質が PML-nuclear body に局在し、PML と結合することで PML の機能を阻害することが報告された。しかしながら、PML の HCV ライフサイクルにおける役割は未だ明らかとなっていない。これを明らかにするために、感染性ウイルス粒子産生株 HCV-JFH1 を感染させ、培養上清中に産生された HCV の感染性と HCV コアタンパク質量および細胞内の HCV RNA 複製レベルを PML ノックダウン細胞とコントロール細胞において比較定量した。細胞内の HCV RNA 量と比較して、培養上清中に産生された HCV の感染性とコアタンパク質量は PML ノックダウン細胞において顕著に減少した。一方、HCV サブゲノム RNA が持続複製している細胞(OR6c JRN/3-5B)において PML ノックダウン細胞を作製し、その HCV RNA 量をコントロール細胞と比較定量したが両細胞間で認められなかった。その細胞にコアから NS2 タンパク質までの領域を強制発現させるトランスパッケージングシステムを用いてウイルスを産生させ、その培養上清を非感染細胞に感染させた。その結果、PML ノックダウン細胞から産生されたトランスパッケージングウイルスはコントロール細胞と比べ、有為に感染性が減少した。さらに PML 関連タンパク質として知られる INI1、DDX5 のノックダウン細胞においても HCV 産生が減少した。以上の結果より PML は HCV の産生に必要であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、がん抑制タンパク質 PML が C 型肝炎ウイルス (HCV) の産生に関与するかどうかを検討したものである。HCV 感染サイクルの各段階への PML ノックダウンの影響を系統立てて解析するため、PML ノックダウン細胞とコントロール細胞の比較実験を行い、PML ノックダウンが HCV RNA 複製レベルには影響を与えず、HCV コアタンパク質の産生やウイルス感染性を低下させることを明らかにしている。さらに PML 関連タンパク質の INI1、DDX5 も HCV 産生に関与することを示している。これらの成績は、がん抑制タンパク質 PML が HCV の産生に必要な宿主因子であるという重要な知見を明らかにしたもので、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。