

氏名	瀬 島 寛 恵
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5288号
学位授与の日付	平成28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	Molecular Mechanism Underlying the Suppression of <i>CPB2</i> Expression Caused by Persistent Hepatitis C Virus RNA Replication (長期にわたるC型肝炎ウイルスのRNA複製による <i>CPB2</i> 遺伝子の発現抑制機構の解析)
--------	---

論文審査委員	教授 岡田 裕之 教授 西堀 正洋 准教授 山田 浩司
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

当研究室では、2012年にHCV-RNAの2年以上の長期複製によって発現が変動した宿主遺伝子を同定し報告した。本研究では、特に顕著な発現低下を示した*CPB2*遺伝子についてその機能や発現低下の分子機構を解明することを目的とした。

慢性肝炎患者の肝生検での*CPB2*遺伝子の発現量を調べた結果、*CPB2*遺伝子の発現低下と様々な肝病態マーカーとの間に相関が認められた。

*CPB2*遺伝子のプロモーター解析等によって、*CPB2*遺伝子の発現制御には肝特異的転写因子であるHNF1 $\alpha$ が非常に重要であることが分かった。さらに、長期継代培養後の細胞を5-アザシチジン処理すると*CPB2*遺伝子の発現が回復することも分かった。しかしながらHNF1 $\alpha$ の発現は長期継代培養によって変動しておらず、*CPB2*遺伝子のプロモーター領域でのメチル化亢進も認められなかった。

5-アザシチジン処理前後の細胞を用いたcDNAマイクロアレイ解析により、*CPB2*遺伝子の発現抑制に関わる可能性のある遺伝子を同定した。

#### 論文審査結果の要旨

筆者たちが以前明らかにした、C型肝炎ウイルスRNAの長期複製によって不可逆的に発現が変化する宿主遺伝子を数種類のうち、carboxypeptidase B2 (CPB2)の発現機構について検討した研究である。長期複製によりCPB2は顕著な発現低下を示した。そして、C型慢性肝炎患者の肝組織におけるCPB2の発現低下と肝病態の悪化には相関が認められた。また、CPB2の発現は肝特異的転写因子HNF1 $\alpha$ により制御されていることを明らかにし、さらにHNF1 $\alpha$ を直接阻害する14種類の遺伝子候補を同定した。これら一連の過程は、それぞれ実験系を構築して順次、明確に証明されている。本研究によって肝病態に影響を及ぼすCPB2遺伝子の機能と分子機構について新たな知見が得られた。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。