

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 谷口 博順

慢性肝炎、肝硬変患者で血漿 Transforming growth factor (TGF) - β 1 濃度が上昇することが知られている。TGF- β 1 は一般に細胞増殖において重要なサイトカインであるとされているが、同時に肝星細胞の活性化、コラーゲン産生の亢進などの作用を介して、肝線維化を促進するとされている。B 型肝炎ウイルス蛋白については HBx が TGF- β の系を活性化し、Smad4 と直接結合するなど詳細な報告がなされているのに対し、C 型肝炎ウイルス蛋白においては TGF- β 1 の産生調節機構についての検討は殆ど行われていない。本研究は以上のような背景を元に発想、着手された。

著者らは肝細胞内に持続的に発現され、宿主細胞に様々な影響をあたえる上記 C 型肝炎ウイルス蛋白が、TGF- β 1 の転写調節に関わるか否かを検討している。主に CAT アッセイ、ルシフェラーゼアッセイ、プロテクションアッセイ、ゲルシフトアッセイを用いて検討しており、下記の結果を得ている。

1. HCV core 蛋白は TGF- β 1 プロモーターを用量依存的に活性化する。
TGF- β 1 mRNA も実際に HCV core 蛋白により増加する。
2. TGF- β 1 の promoter の -376~-331 が活性化に重要と考えられ、この部位に結合する核内蛋白が実際に認められた。HCV core 蛋白の発現によりこの結合は増強した。
3. HCV core 蛋白は MAPK の系を介して TGF- β 1 の転写を活性化する。

以上、本論文は HCV core 蛋白が TGF- β 1 の転写を活性化することで肝において直接的に線維化の亢進に働く可能性を新たに示唆した点で、学位の授与に値すると考えられる。

尚、審査会時点から、論文の内容中、以下の点が改訂された。

1. 先行する研究であり、且つ研究のきっかけとなった HBx 蛋白による TGF- β 1 の系の活性化に関する論文 2 報 (Seong Jing Kim らによる) につき言及し、研究の背景および目的より詳細に記載した。
2. 実験方法の記載につき不十分な点を補った。
3. 結論から、「HCV core 蛋白は TGF- β 1 の転写を活性化することで肝において直接的に細胞の増殖調節に働く」との記載を削除し、考察のみにとどめた。
4. 図表については、各図と説明文を一枚に収め、本文の末尾にまとめる形で付加、改変した。ゲル泳動写真の視認性を考慮し印画紙に印刷した。
5. 誤字の修正・表記の統一を行った。