

審査の結果の要旨

氏名 森屋恭爾

本研究はC型肝炎ウイルスの発癌に重要な役割を演じていると考えられるコア蛋白質の役割を明らかにするため、コア蛋白質発現トランスジェニックマウスの系を作成し、コア蛋白による表現型の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1.HBV enhancer,HBx promoter 下流に遺伝子型 1bHCV コア遺伝子 cDNA 組み込んだ plasmid を作成し、C57BL6/N マウスに組み込みトランスジェニックマウスを作成した。このトランスジェニックマウス肝臓はヒト慢性C型肝炎の組織学的特徴のひとつとして知られている脂肪化(steatosis)をきたし、その後肝発癌を認めた。
- 2).電子顕微鏡所見からミトコンドリア外膜の不鮮明化に代表される膜構造の変化と免疫電子顕微鏡所見でのコア蛋白質の細胞質、核内、ミトコンドリアでの存在が確認された。このトランスジェニックマウスでは血中 ALT の上昇、肝炎の組織所見は認めておらず、C型肝炎の肝発癌ではウイルス側の因子も関連していることをマウスの系で示した。
- 3) 肝臓内の脂質を HPLC で解析し、量の増加のみでなく、構成脂肪酸組成がC型肝炎コア遺伝子発現マウスとヒトC型肝炎患者ではともにオレイン酸、バクセン酸の 1 価不飽和脂肪酸が増加し質的变化も見られることを示した。
- 3) トランスジェニックマウスの肝臓過酸化脂質、グルタチオン量、カタラーゼ活性を測定することからコア遺伝子発現により活性酸素の発生増加が認められることと抗活性酸素機構の亢進を示した。
- 4) アルコール負荷によりコア遺伝子発現トランスジェニックマウスにおける肝臓での過酸化脂質量の増加を認め、炎症とウイルス蛋白による病態進行の相乗作用を示唆した。

以上、本論文はコア遺伝子発現トランスジェニックマウスの系において、肝臓の脂肪化と肝臓での発癌を認め、このマウス系では活性酸素の増加を明らかにした。本研究ではC型肝炎ウイルスの肝発癌メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。