［課程―２］

審査の結果の要旨

氏名　　阿部　克俊

本研究は C 型肝炎ウイルスの病原性の発現および肝発癌機構に重要な役割を演じていると考えられるコア蛋白質の新規宿主因子の同定とその相互作用の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

１．　C 型肝炎ウイルス(HCV)コア蛋白質と相互作用を示す新規の宿主因子として Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein（hnRNP） H1, H2, F を同定した。HnRNP H1, H2, F は hnRNP H family として高い相同性を示し、HCV コア蛋白と哺乳動物細胞内での結合を示した。また、両者は核周辺の細胞質で共局在を示唆した。

２．　HCV コア蛋白の欠損変異体を用いて GST pull-down 法による hnRNP H1, hnRNP F の HCV コア蛋白における結合領域の解析を行ったところ、hnRNP H1 はアミノ酸 1-43 および 92-111 の領域が、hnRNP F はアミノ酸 1-43 および 66-91 の領域が重要であると示唆された。

３．　HnRNP H1 の欠損変異体を用いて GST pull-down 法による HCV コア蛋白の結合領域の解析を行ったところ、hnRNP H1 のアミノ酸 90-448 の領域に少なくとも 2 箇所以上の結合領域が存在することが示された。

４．　HnRNP F の欠損変異体を用いて GST pull-down 法のよる HCV コア蛋白の結合領域の解析をおこなったところ、hnRNP F のアミノ酸 1-227 の領域が重要であることが示された。

５．　HCV コア蛋白と hnRNP H1, F の結合は RNase A の添加により増強し、HCV IRES および yeast tRNA の添加により阻害されたことより、RNA により阻害されることが示された。また、HCV IRES RNA および yeast tRNA の両者により結合阻害作用が認められたことより、RNA のよる HCV コア蛋白と hnRNP H1, hnRNP F の結合阻害作用の RNA 配列特異性は高くない可能性が示唆された。

以上、本論文は HCV コア蛋白質と宿主因子の解析から、HCV コア蛋白と相互採用を示す新規宿主因子である hnRNP H1, hnRNP H2, hnRNP F の存在を明らかにした。本研究はこれまで明らかにされていなかった HCV の病原性発現、特に肝発癌の過程に重要な役割を果たすと考えられ、HCV の発癌機構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。