

## 審査の結果の要旨

氏名 常 金海

本研究はインターフェロンにより誘導される遺伝子、すなわちインターフェロン作動系の主要な抗ウイルス分子としての二重鎖 RNA 依存的プロテインキナーゼ PKR のウイルス増幅を抑制する効果は抗C型肝炎ウイルス効果を有するか否かについては明らかにするために、「PKR stable knock down (PKR SKD)細胞株」と「control 細胞株」を作成した。その後、PKR stable knockdown 細胞株と control 細胞株における baseline の HCV サブゲノムレプリコンと HCV Full-length ゲノム JFH-1 の増殖程度を、比較検討した。またインターフェロンに対する反応性を評価するために、インターフェロン添加後のレプリコンの増殖程度についても比較検討した。下記の結果を得ている。

1、Western blotting を行ったところ、control 細胞株ではインターフェロン刺激により PKR およびリン酸化 PKR の発現が強く認められるが、stable knockdown 細胞株では減弱していることより、PKR がほぼ完全に knockdown されていることを確認した。

2、PKR stable knockdown 細胞株と control 細胞株でレプリコン増殖を比較したところ、PKR stable knockdown 細胞株において、ルシフェラーゼ活性が control 細胞株の約 3-4 倍に上昇しており、base line におけるレプリコン増殖に著明な差が認められた。

3、JFH-1 導入後、上清に分泌された Core 抗原の定量でも、PKR stable knockdown 細胞株では control 細胞株の約 3-4 倍に上昇していた。base line における JFH-1 増殖に著明な差が認められた。

4、インターフェロン添加により、レプリコンの増殖は抑制された。PKR stable knockdown 細胞では、インターフェロンの抗レプリコン活性が control 細胞株に比し、有意に減弱していた。しかし、臨床的なヒトでの治療濃度 (10 U/ml) で PKR stable knockdown 細胞においてもレプリコンの増殖はほとんど抑制された (>98%)。PKR は、インターフェロン治療には重要ではないことが認められた。

本研究の結果をふまえると、インターフェロン作動系の抗ウイルス分子の量的あるいは質的違いにより、インターフェロン治療効果が異なる可能性がある。本研究はインターフェロンの治療効果の予測因子の解明とより効率的なインターフェロン治療法の開発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。