

氏名	難波克行
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 2843 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Establishment of hepatitis C virus replicon cell lines possessing interferon-resistant phenotype (インターフェロン抵抗性を示すC型肝炎ウイルス レプリコン細胞の樹立)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 小出典男 助教授 宮崎正博

学位論文内容の要旨

C型肝炎ウイルスのインターフェロン抵抗性の機構を明らかにするために、インターフェロンに抵抗性を示すレプリコン細胞の樹立を行った。HCV genotype 1b 由来の、インターフェロン感受性を持つ 50-1 レプリコン細胞を、低濃度の IFN- α 存在下で長期間培養し、そこから total RNA を抽出して Huh-7 細胞に組み込み、4 種類のレプリコン細胞を得た。それをさらに徐々に濃度をあげて培養を行い、最終的に IFN- α 2000 IU/ml、IFN- β 1000 IU/ml 存在下でも培養可能なレプリコン細胞を樹立した(α R、 β R と名付けた)。インターフェロンへの感受性を調べると、 α R は IFN- α 、IFN- β に対する部分的な抵抗性を示し、 β R は両者に対する強い抵抗性を示した。遺伝子配列を調べたところ、NS4B 領域の 1 カ所のアミノ酸変異が共通していた。 β R は NS5A 領域にも変異が見られた。

論文審査結果の要旨

本研究は、C型肝炎ウイルスのインターフェロン抵抗性の機構を明らかにするために、インターフェロン抵抗性を示すレプリコン細胞の樹立を行った。最終的に IFN- α 2000IU/ml、あるいは IFN- β 1000IU/ml 存在下でも培養可能なレプリコン細胞を樹立し、これらのインターフェロン感受性、遺伝子配列の解析、シグナル伝達について解析した。遺伝子配列の解析では、共通の変異として、NS4B 領域の 1 カ所にアミノ酸変異を認めた。以上のように、これまで解明が進んでいなかった C型肝炎ウイルスのインターフェロン抵抗性の機構に対して、レプリコン細胞の樹立という新しく開発された有力な手法で取り組み、インターフェロン抵抗性の機構について、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。