

氏名	武田 緑
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5289号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Rab13 Is Involved in the Entry Step of Hepatitis C Virus Infection (Rab13はC型肝炎ウイルス感染の侵入過程に関与する)
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 竹居 孝二 准教授 高木 章乃夫

学位論文内容の要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)のライフサイクルには様々な細胞内小胞輸送が関与すると報告されている。小胞輸送を制御する低分子量G蛋白質 Rab は HCV RNA の複製過程に関与するとの報告があるのみで、その他の過程への関与は不明である。Rab13 は HCV 感染受容体である Claudin や Occludin 等のタイトジャンクション(TJ)に局在する宿主因子の輸送に関与する。本研究では、HCV ライフサイクルにおける Rab13 の関与について検討した。

siRNA を用いて Rab13 をノックダウン(KD)した時の、HCV 感染への影響を検討した。細胞は RSe(HuH-7 由来)或は D7(Li23 由来)を使用した。HuH-7 および Li23 細胞株は異なるヒト肝癌由来の細胞株である。接種材料はレニラルシフェラーゼ(RL)遺伝子を導入した JFH-1 株 HCV が複製する細胞の培養上清を用いた。HCV RNA の複製に対する影響は、RL 遺伝子を導入した JFH-1 株 HCV サブゲノム複製細胞を用いて検討した。RL 活性を測定することで細胞内 HCV RNA の複製能を評価した。Rab13 や HCV 蛋白質の発現量はウエスタンブロット法で解析した。

はじめに、Rab13 の HCV 感染への影響を検討した。Rab13 を KD した細胞に HCV を感染させて、48 時間後に RL 活性を測定したところ、HCV 感染の抑制が認められた。また、Core 蛋白質の発現量も低下していた。次に Rab13 の HCV 感染以降の過程への影響を検討した。HCV を感染させた後に Rab13 を KD し、48 時間後に RL 活性を測定した。両細胞とも HCV RNA の複製能や Core 蛋白質量の低下は認められなかった。また、Rab13 を KD したサブゲノム複製細胞においても、HCV RNA の複製能の低下は認められなかった。

Rab13 は HCV 感染の過程に関与することが示唆された。Rab13 は TJ に関与する小胞輸送蛋白質であり、Claudin や Occludin 等に作用していることが考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、C型肝炎ウイルス(HCV)のライフサイクルにおける Rab13 の関与について検討した。Rab は細胞内小胞輸送を制御する低分子量G蛋白質の一群で、今回は HCV 感染受容体である Claudin や Occludin 等のタイトジャンクションに局在する宿主因子の輸送に関与するとされる Rab13 について検討した。siRNA を用いて Rab13 をノックダウンした細胞に HCV の感染を試みたところ、HCV 感染の抑制が認められ、Core 蛋白質の発現量も低下していた。HCV 感染後に Rab13 をノックダウンした場合は、HCV RNA 複製能や Core 蛋白質量の低下は認めなかった。また Rab13 をノックダウンしたサブゲノム複製細胞においても HCV RNA 複製能の低下は認められなかった。これらの成績は、Rab13 が HCV 感染の侵入過程に関与することを示唆する重要な知見を得たものであり、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。