



Critical role of CREBH-mediated induction of TGF- β 2 by HCV infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-01-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 千田, 剛士 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3209

論文審査の結果の要旨

C 型肝炎ウイルス(HCV)の感染は慢性肝炎を引き起こし、さらに肝線維化の原因となる。HCV 感染に起因する肝線維化に transforming growth factor-beta (TGF- β)が関与することは報告されているがその詳細な分子機構は不明であった。本研究において申請者は、HCV 感染細胞における TGF- β 発現亢進と線維化促進の分子機構を解析した。

まず申請者は、HCV を Huh7.5.1 細胞へ感染させたところ、TGF- β 2 が TGF- β 1 より優位に HCV 感染で誘導されることを示した。さらに肝臓特異的転写因子 CREBH が TGF- β 2 の誘導に関与することを見いだした。HCV 感染による小胞体ストレスにより CREBH が切断され活性化し核移行し、TGF- β 2 プロモーターに結合し TGF- β 2 の転写亢進を誘導することを証明した。また、HCV 感染肝細胞から放出された TGF- β 2 は肝細胞において TGF- β 1 および TGF- β 2 の誘導をさらに引き起こし、近傍の肝星細胞 TGF- β 受容体に結合して、Smad 経路を介してコラーゲン等の線維化関連遺伝子の発現を誘導することを示した。一方で、臨床検体の解析から、血清 TGF- β 2 濃度は HCV 感染患者で有意に高く、抗 HCV 治療により TGF- β 2 発現は低下することが示された。

これらの結果はこれまで未知の部分が多かった HCV 感染による肝線維化の分子機構を明らかにした点で特に高く評価できる。また、TGF- β 2 や CREBH を分子標的とした肝線維化治療の可能性を提示した点も高く評価できる。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 北川 雅敏

副査 才津 浩智

副査 池上 浩司