



Role of hepcidin upregulation and proteolytic cleavage of ferroportin 1 in hepatitis C virus-induced iron accumulation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-11-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 太田, 和義 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000051

論文審査の結果の要旨

C 型肝炎ウイルス (HCV) の肝臓への持続感染は、肝硬変や肝細胞がんの原因となる。C 型肝炎患者では肝臓での鉄沈着が知られており、過剰な鉄が活性酸素種を発生させ、線維化・発がんのリスクを増加させると考えられているが、鉄過剰に至る分子機構については十分に解明されていない。フェロポーチン 1 (FPN1) は細胞からの鉄イオンの排出を担う膜タンパク質である。肝細胞で産生されるペプチドホルモンであるヘプシジンは、FPN1 に結合することによってその分解を誘導し、鉄放出を阻害することで鉄代謝を調節している。そこで本研究では、ヘプシジン-FPN1 システムに注目して、ヒト肝がん由来細胞・マウスモデルおよび患者血清を用いて HCV 感染の影響を解析した。本研究は、組換え DNA 実験安全委員会、動物実験委員会、臨床研究倫理委員会の承認を得て行われた。

HCV 感染細胞において、ヘプシジンおよび BMP6 の発現誘導および細胞内鉄の増加がみられた。ヘプシジンの発現誘導には、小胞体ストレスによって活性化する転写因子 CREBH と BMP-SMAD シグナル伝達系が関与しており、ヘプシジンプロモーターへの CREBH および SMAD1 の結合亢進と、BMP6 プロモーターへの CREBH 結合の亢進がみられた。細胞および組換えアデノウイルスを用いたマウス肝臓での HCV ポリタンパク質 Core/E1/E2/p7/NS2 (Core-NS2) の過剰発現で、ヘプシジンおよび BMP6 の発現誘導は再現され、CREBH ノックアウト細胞およびマウスで消失した。また、患者血清中のヘプシジン濃度は抗ウイルス療法による HCV 排除によって低下していた。一方、HCV 感染細胞において FPN1 発現低下が確認されたが、HCV の NS3-4A プロテアーゼの発現細胞において FPN1 の部分断片がヘプシジン非依存的に検出された。この FPN1 切断は NS3-4A プロテアーゼ活性依存的であることを細胞実験で確認し、マウス FPN1 も同様に切断を受けることを明らかにした。更にマウス肝臓への HCV Core-NS2 あるいは NS3-4A の発現により鉄沈着が起こることを確認し、Core-NS2 および NS3-4A の共発現により鉄沈着量が有意に増加することを見出した。

審査委員会では、HCV 感染による鉄沈着の分子機構を細胞および個体レベルで詳細に検討し、ヘプシジンの発現誘導メカニズムや NS3-4A プロテアーゼによる FPN1 の切断といった新しい知見を見出したことを高く評価した。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 才津 浩智

副査 北川 雅敏

副査 宮入 烈