



FGF21 upregulation by hepatitis C virus via the eIF2 α -ATF4 pathway : Implications for interferon signaling suppression and TRIM31-mediated TSC degradation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-10-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Liu, Liang メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000244

論文審査の結果の要旨

小胞体 (ER) ストレスが C 型肝炎ウイルス (HCV) の病因に関与している可能性があるが、その関連性はまだ十分に解明されていない。申請者らは、HCV 感染による ER ストレスが宿主因子の発現にどのように影響を与えるかを調査し、特に FGF21 に注目した。HCV 感染による FGF21 の発現メカニズムを解明し、FGF21 が HCV 関連病因にどのように関与するかを解析した。

HCV 感染および FGF21 のノックダウンを行ったヒト肝細胞がん細胞株 Huh7.5.1 の遺伝子発現を、cDNA マイクロアレイと RNA シークエンシングを用いて比較した。FGF21 と TRIB3 の転写調節因子をプロモーターレポーターアッセイやクロマチン免疫沈降法で同定し、mRNA とタンパク質の発現レベルを逆転写定量 PCR とウェスタンブロッティングで測定した。この研究は、浜松医科大学の遺伝子組換え DNA 実験安全委員会の承認を得ている。

cDNA マイクロアレイ解析により、HCV 感染や ER ストレスによって発現が上昇する宿主因子が特定され、特に FGF21 の mRNA とタンパク質レベルが HCV 感染によって顕著に増加することが確認された。HCV 感染による ATF4 の FGF21 プロモーターへの結合が重要であり、CREBH ノックダウンにより ATF4 とリン酸化 eIF2 α が減少し、FGF21 も低下した。TRIB3 が HCV による ATF4 活性化で上昇し、FGF21 の発現を抑制することも示された。さらに、FGF21 の高発現に依存して SOCS2 (I 型インターフェロンシグナルの抑制) と TRIM31 (腫瘍抑制タンパク質 TSC のユビキチン依存性分解促進) の発現が上昇し、これが免疫応答の抑制や細胞増殖に影響を与える可能性が示唆された。

審査委員会では、HCV の病因における FGF21 の役割を示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	岩下 寿秀	副査	伊東 宏晃	副査	永田 年
---------	----	-------	----	-------	----	------