HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Pol I-transcribed hepatitis C virus genome RNA replicates, produces an infectious virus and leads to severe hepatic steatosis in transgenic mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Mohammod, Johirul Islam メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2817

博士（医学）　　Islam Mohammod Johirul

論文題目

Pol I-transcribed hepatitis C virus genome RNA replicates, produces an infectious virus and leads to severe hepatic steatosis in transgenic mice

（トランスジェニックマウスでは、Pol I 転写による C 型肝炎ウイルスゲノム RNA が複製し、感染性ウイルスを生成して高度の肝臓脂肪症を発症する）

論文審査の結果の要旨

C 型肝炎ウイルス（HCV）は、肝炎、肝硬変、肝細胞癌の主要な原因ウイルスであり、脂肪肝などの代謝異常も誘発することが知られている。HCV の病原性発現機構は依然として不明な点が多いが、その一因は病態解析に有用な小動物モデルが確立していないことにある。本研究では、HCV 全長遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスを作製し、各組織での HCV 発現、病態観察等を行った。申請者は、遺伝子発現系として RNA polymerase (Pol) I の promoter/terminator を利用することによって、マウス組織でウイルス RNA ゲノム複製が可能なことを実証した。Pol I promoter は各組織でユビキタスに働くにも関わらず、HCV タンパク質は肝臓で最も高発現した。これにより、HCV 産生において肝臓選択的な調節因子が関与することが示唆された。血中の HCV レベルは慢性 C 型肝炎患者と同等であり、血中ウイルスの感染性は培養細胞での感染実験で示された。また、最近承認された C 型肝炎治療薬をこの HCV 産生マウスに投与したところ、投与後 24 時間で血中 HCV レベルの顕著な低下が観察された。本マウスモデルが治療薬の評価に有用であることが示された。また、このマウスでは、ALT/AST 値は正常であり肝臓の炎症は認められないものの、興味深いことに生後 6 ヶ月から肝臓での脂肪の蓄積が観察され、加齢とともにその脂肪変性は進行した。

これまで多くの研究グループがトランスジェニックマウスでの HCV 発現を試みたが、感染性ウイルスの産生を実証した研究は本論文が初めてである。また、本マウスモデルは、HCV 感染によってひき起こされる肝病態の少なくとも一部を反映しており、ウイルス学的及び肝臓病学的に非常に有意義な成果である。

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　鈴木 哲朗

副査　椙村 春彦　　副査　小杉 伊三夫