



LUC7L3/CROP inhibits replication of hepatitis B virus via suppressing enhancer II/basal core promoter activity

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-04-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 李, 媛 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3152

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルス(HBV)は肝疾患の主要な原因因子である。HBVゲノム上に存在するコアプロモーターの制御機構は必ずしも十分解明されていない。申請者らは、HBVのコアプロモーター活性に重要なエンハンサーⅡ/ベータサルコアプロモーター(ENⅡ/BCP)領域に結合し、その活性制御に働く新規宿主因子を同定し、HBV複製における役割を明らかにすることを目的とした。

まず、質量分析法によって、ヒト肝がん細胞株の核分画から、ENⅡ/BCP DNAに結合する89種類のタンパク質を同定した。そして、遺伝子ノックダウンによって、コアプロモーター活性が上昇する*LUC7L3/CROP* 遺伝子を見出した。さらに、*LUC7L3/CROP* 遺伝子ノックダウンによりENⅡ/BCP活性、HBcタンパク質発現、HBsタンパク質発現およびHBV粒子産生が亢進すること、また逆に、*LUC7L3/CROP*の強制発現によって、コアプロモーター活性、ENⅡ/BCP活性、HBcタンパク質発現、HBsタンパク質発現、HBV複製およびHBV粒子産生が低下することを見出した。*LUC7L3/CROP*のENⅡ/BCP活性およびHBV複製阻害には、*LUC7L3/CROP*のN末端側のジンクフィンガーマチーフとENⅡ/BCP内のnt 1666-1700領域が必要であることを証明したが、それらの間の直接的な結合は認められなかった。また、*LUC7L3/CROP*はスプライシング関連因子として知られており、HBVプレゲノムRNAのスプライシングを促進することが示された。

申請者らはHBVコアプロモーター内のENⅡ/BCP領域を標的とし、コアプロモーター活性、ENⅡ/BCP活性およびHBcタンパク質発現、HBsタンパク質発現、HBV複製およびHBV粒子産生を負に制御する新規宿主因子*LUC7L3/CROP*を同定した。審査委員会は、上記の研究結果をHBV複製の制御機構の解明につながるものと高く評価した。

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 前川 真人

副査 内田 千晴