HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Hepatitis B virus x protein impairs alpha interferon signaling through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein Phosphatase 2A [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	常松, 聖司
Description	配架番号：2220
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12116号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61819
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Seiji_Tsunematsu_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　　常　松　聖　司

主査　教授　有　賀　　正
審査担当者　副査　教授　坂　本　直　哉
副査　教授　武　冨　紹　信
副査　教授　有　川　二　郎

学位論文題名

Hepatitis B virus x protein impairs alpha interferon signaling through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein Phosphatase 2A
（HBx 蛋白は SOCS3 及び PP2A の発現亢進を介してインターフェロンシグナルを阻害する）

B 型肝炎ウイルスに対するインターフェロン療法は長期的な発がん抑制などの利点が報告されているが、その奏功率は十分でない。インターフェロン療法が十分に奏功しない原因として、HBV がインターフェロン伝達系に対して抑制的に働くメカニズムを有している事が想定されており、申請者は、多機能蛋白である HBx に着目し HBV のインターフェロン伝達系に対する影響について検討を行った。 本研究で、申請者は HBx 恒常発現細胞を作成し、HBx が STAT3 リン酸化を介して SOCS3 の発現亢進を導くこと、及び小胞体ストレスを介して PP2A 発現亢進を導くことによりインターフェンロン伝達を抑制することを示した。また、HBV 全長ゲノム存在下でも HBx 発現抑制がインターフェロン抵抗性の改善を導くことを示した。このように HBx が SOCS3、PP2A 発現亢進、その機序を示した報告は新しい知見であった。

審査にあたり、まず副査の有川二郎教授から HBx の局在について質問があり、申請者は、HBx 抗原は肝細胞膜の一部に発現がみられるほか、細胞質内に瀰漫性に発現が認められるとされると回答した。さらに HBx 抗体は生体内で検出されるかという質問があり、申請者は、生体内で HBx 抗体が出現するとの報告は極めてまれで、検索した限りでは数件の報告が出された程度で、世界的なコンセンサスは得られていないのが現状であると回答した。加えて、Genotype による HBx の違いについて質問があり、申請者は、genotype により数%程度の塩基配列の違いが指摘されているが、その表現型がどのような相違を示すかについては明らかとなっていないこと、genotype による HBx の機能の相違に関する研究が進行中であると回答した。副査の武冨紹信教授からは

ISG が持つ抗ウイルス作用について質問があり、申請者は PKR が翻訳開始に重要な因子である eIF α をリン酸化する作用を有し、これによりウイルスタンパク質の翻訳を抑制するとされること、2'-5'- OAS が発現することによりオリゴアデニル酸が合成され、これが RNase L を活性化しウイルスの RNA を分解に導くことが知られていると回答した。主査の有賀正教授から HBV 感染肝細胞の培養について質問があり，申請者は、初代肝細胞を長期培養することは困難といわれているのが現状であり、IPS 用いて肝細胞を誘導するといったことも行われているが、それでも長期培養としては数週間程度とされていると回答した。さらに、HBe 抗原をコードする遺伝子について質問があり、申請者は、PreC 領域および C 領域から HBe 抗原が産生されると回答した。加えて、ER ストレスの生じる機序について質問があり、申請者は、変性タンパク質が小胞体に蓄積し、小胞体へのストレスが生じること、PP2A と ER ストレスとの関係については ER ストレスが惹起されると、GRP78 の発現を介して CREB の発現が亢進し、CREB が PP2A のプロモーター領域に結合することによって、PP2A の発現が亢進すると回答した。副査の坂本直哉教授からはさらなる研究が必要な点について質問があり、申請者は、HBx がどのような機序で ER ストレスを惹起するか、STAT3 のリン酸化を亢進に導くかが不明な点であり、検討課題であると回答した。さらに、この研究の意義について質問があり、申請者は、インターフェロン療法は、治療期間が限られており治療後も臨床的な治療効果が持続すること、発癌抑制効果も報告されていること、挙児希望のある患者さんにも適応があるといった利点が存在するが、治療に奏功しない症例も多いことが問題となっていると説明し、今回、HBx がインターフェロン抵抗性の一員であることを示したことから、今後 HBx の作用を減弱する薬剤を同定し、インターフェロン療法に対する上乗せ効果を示すことができれば臨床的に応用されうると回答した。

この論文は、HBx が STAT3 リン酸化を介して SOCS3 の発現亢進を導き、また小胞体ストレスを介して PP2A 発現亢進を導くことによりインターフェロン伝達系を抑制することを新しく示し、The 24th Conference of the Asian Pacific Associaton for the Study of the Liver においても高く評価された。今後、インターフェロン治療抵抗性を解除しより効率的な治療を行うための手がかりとなる可能性がある点で期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。