

TGF- β suppression of HBV RNA through AID-dependent recruitment of an RNA exosome complex

著者	劉 光?
著者別表示	Liu Guangyan
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4274号
学位名	博士 (医学)
学位授与年月日	2015-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/44579

doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004780>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2510 号 氏名 劉 光焱 (主任教員 村松正道教授)

論文審査担当者 主査 鈴木 健之

副査 市村 宏

原田 憲一



学位請求論文

題 名 **TGF- β Suppression of HBV RNA through AID-dependent Recruitment of an RNA Exosome Complex**

掲載雑誌名 Plos Pathogens 第 11 巻第 4 号 e1004780 平成 27 年 4 月掲載

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、ヒトに肝炎や肝細胞癌を起こす小型 DNA ウイルスである。

HBV 感染においては、感染肝細胞核内に 3.2kb の環状ウイルス DNA がエピゾームとして長期に保存される。このエピゾームより、ウイルスの RNA ゲノム (pgRNA) とウイルスタンパク質 (core, S, P, X) の mRNA が転写される。P タンパクは pgRNA に結合し RNP 複合体を形成する。さらに RNP 複合体はキャップシドタンパクである core に囲まれてヌクレオキャップシドを形成し、P タンパクは pgRNA を DNA に逆転写する。成熟ヌクレオキャップシドは S と会合し感染性ウイルス粒子となる。

AID は、抗体遺伝子座の somatic hypermutation やクラススイッチ組換えを誘導する因子として知られており、サイトカインや病原体成分といった様々刺激により誘導発現される。また AID は、最近注目されている新規の抗ウイルス因子である APOBEC3 と同じファミリーに分類されている。

最近、肝細胞で TGF- β の刺激により AID が発現誘導されると報告された。そこで我々は、TGF- β の下流で AID が抗 HBV 因子として機能する可能性を培養細胞株実験系で検討し、以下の結果を得た。

- ① TGF- β 刺激で AID 発現誘導が見られ、また TGF- β 刺激により HBV 複製量は低下した。
- ② TGF- β 刺激による HBV 複製低下は AID をノックダウンすると見られない。
- ③ AID 強制発現で HBV 複製低下が見られる。
- ④ TGF- β 刺激や AID 強制発現で見られる HBV 複製低下は、HBV RNA が低下する事が特徴である。
- ⑤ TGF- β 刺激や AID 強制発現による HBV RNA 低下は、HBV の P タンパク欠損変異型 HBV で起こらない。
- ⑥ TGF- β 刺激や AID 強制発現による HBV RNA 低下は、RNA 分解機序である RNA exosome のノックダウンでも阻害された。
- ⑦ AID, P タンパク, RNA exosome, ウイルス RNA は、RNP 複合体を形成し、その形成には AID が必須である。

これらの実験結果は、TGF- β で誘導された AID が RNA exosome を HBV RNA/P タンパク複合体にリクルートし、HBV RNA を分解する可能性を示した。本研究は、AID を起点とした新たな抗ウイルス経路の発見であり学位授与に値すると考えられた。