APOBEC3 Deaminases Induce Hypermutation in Human Papillomavirus 16 DNA upon Beta Interferon Stimulation

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 王, 喆, Wang, Zhe
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40265

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　甲第２３８２号　氏名　王　　喆
論文審査担当者　主査　市村　宏　　印
副査　清水　徹　　印
藤原　浩　　印

学位請求論文
題　　名　APOBEC3 Deaminases Induce Hypermutation in Human Papillomavirus 16 DNA upon Beta Interferon Stimulation

掲載雑誌名　Journal of Virology　第 88 巻第 2 号　1308 頁～1317 頁
平成 26 年 1 月掲載

APOBEC3 ファミリーは､インターフェロンで誘導される抗ウイルス因子である｡これまで APOBEC3 は HIV-1 ウイルス DNA にシトシン(C)からウラシル(U)への点突然変異を高頻度で蓄積し抗ウイルス活性を表すことが知られていた。一方 APOBEC3 がパピローマウイルス(HPV)を標的にできるかは不明であった。HPV16 はヒトに子宮頸癌を起こす癌ウイルスであるが、HPV16 が免疫系によってどのように排除されているか、また HPV16 がどのように細胞の形質転換を起こすかは不明な点が多い｡少なくともウイルス DNA が宿主ゲノムへ挿入されてウイルスの癌遺伝子が恒常的に発現する事が重要とされている。

本研究では、HPV16 感染病巣由来 W12 細胞株を用いて APOBEC3 の HPV16 への作用を検討している。W12 はウイルス episomal DNA を保持するが、ゲノム挿入はない細胞株である。これまで別の研究よりインターフェロンベータ(IFNb)が、ウイルス DNA の宿主ゲノム挿入を促進するという報告がある。そこでまず IFNb 刺激時における発現定量解析が行われ、APOBEC3A(A3A), A3G, A3F の発現誘導が確認された。一般に APOBEC3 の導入した高頻度変異の多くは塩基除去修復系で修復され、多くの変異が固定されない事が知られている。本研究では塩基除去修復酵素 UNG の阻害下で実験が行われた。E2 タンパクはウイルスゲノム挿入時には宿主ゲノム DNA との境界としてよく使用されているウイルス遺伝子であるので､IFNb 刺激下での E2 領域の変異を解析した｡その結果刺激依存的高頻度変異を検出された。また IFNb 刺激時に発現誘導される A3A, A3G, A3F を W12 細胞に強制発現させたところ、A3A と A3G 発現により高頻度変異の誘導をみた。さらに IFNb 刺激時に、A3G の発現を RNA 干渉で抑制すると、IFNb 依存性高頻度変異は抑制されたが、A3A RNA 干渉では影響は見られなかった。APOBEC3 のウイルス複製への効果を見るため、A3A と A3G 強制発現時のウイルス DNA 量を定量したが変化は見られなかった。

本研究より、APOBEC3 発現が子宮頸部上皮細胞株で IFNb 刺激により誘導され APOBEC3 がウイルス DNA に高頻度変異を導入する事が明らかになった。しかし W12 細胞で観察する限りでは、高頻度変異は抗ウイルス活性につながっていない事が明らかになった。高頻度変異が検出されたのはウイルスゲノム挿入に関連が深い領域であり、APOBEC3 の活性は DNA 切断に変換されうるので、本研究の E2 の高頻度変異減少の発見は興味深い。

抗ウイルス因子 APOBEC3 が HPV 感染病態に関与しうる事をはじめて示した本研究は、関連領域の理解を深めた意義ある研究であり学位授与に値すると評価される。