

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

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 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(IFN β)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IFN β 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、IFN β 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IFN β 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IFN β 刺激時に、A3Gの発現をRNA干渉で抑制すると、IFN β 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IFN β 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。