

# B型肝炎ウイルスのX蛋白質はヒト不死化細胞において活性型RAS蛋白質の導入する細胞老化を克服する

メタデータ	言語: jpn 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19262">http://hdl.handle.net/2297/19262</a>

学位授与番号	甲第 1909 号
学位授与年月日	平成 19 年 12 月 31 日
氏 名	大石 尚毅
学位論文題目	Hepatitis B virus X protein overcomes oncogenic RAS-induced senescence in human immortalized cells (B 型肝炎ウイルスの X 蛋白質はヒト不死化細胞において活性型 RAS 蛋白質の導入する細胞老化を克服する)
論文審査委員	主 査 教 授 中沼 安二 副 査 教 授 山本 博 中尾 眞二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

B 型肝炎ウイルス (HBV) による肝細胞癌の発生への B 型肝炎ウイルス X 蛋白質 (HBx) の関与が疑われている。これまでトランスジェニックマウスモデルやマウス細胞を用いた検討によりその可能性が示唆されてきたが、定説は得られていない。マウスとヒト細胞では細胞の不死化や形質転換の機序に違いがあることが指摘されているが、ヒト正常細胞を用いての HBx の関与は検討されていない。そこで我々は、ヒト正常線維芽細胞を用い、HBx が細胞の不死化およびがん化に及ぼす影響を解析し、各種変異 HBx を用いて細胞がん化に重要である HBx の部位の同定を行った。レトロウイルスを用いて HBx をヒト正常線維芽細胞である BJ 細胞、TIG3 細胞へ導入し HBx を安定発現する細胞を作成し、HBx の不死化への関与を検討した。次に、HBx をテロメラーゼ導入により不死化された BJ 細胞、TIG3 細胞へ導入し HBx のがん化への関与を検討した。さらに、HBx と活性型 H-Ras をテロメラーゼ導入により不死化された BJ 細胞に共発現させ、軟寒天培地、ヌードマウスを用いて腫瘍形成能の評価を行った。そのうえで、HBx の形質転換に重要な部位を検討した。HBx を発現したヒト正常線維芽細胞において、テロメラーゼの活性は若干亢進したが、不死化には至らなかった。また、HBx を発現したテロメラーゼ導入不死化ヒト正常線維芽細胞において細胞の形質転換はみられなかった。HBx および活性型 H-Ras を共発現されたテロメラーゼ導入不死化ヒト正常線維芽細胞において、HBx は p53 経路および pRb 経路を抑制することにより、活性型 H-Ras により誘導される細胞老化に拮抗作用を示した。そして軟寒天培地ではコロニー形成を、ヌードマウスでは腫瘍形成を認めた。さらに、HBx による形質転換では、HBx の活性ドメイン (HBx-D1) が重要な役割を果たすことが示唆され、アミノ酸配列で 74 番から 94 番、111 番から 131 番の部位が特に重要であると考えられた。HBx はヒト正常細胞において、癌遺伝子の誘導する細胞老化に拮抗し、細胞の形質転換を促進することにより、肝細胞の癌化に関与する可能性が示唆された。このことは B 型肝炎ウイルス感染による肝細胞がん化の解明および治療の開発に有用であると考えられた。

以上、本研究は、B 型肝炎による発癌プロセスを HBx を中心に検討し、発癌の分子機構を明らかにした労作であり、値するものと考えられた。