

Identification of host factors required for internal ribosomal entry site directed translation of hepatitis C virus

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-04-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Honda, Masao メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050634

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



C型肝炎ウイルス増殖に関わる宿主因子の同定

(課題番号 14570410)

平成14年度～平成15年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))
研究成果報告書

平成16年 3月

研究代表者 本多 政夫
(金沢大学大学院医学系研究科・助教授)

金沢大学附属図書館



0400-05036-6

はしがき

研究代表者 本多政夫
(金沢大学院医学研究科感染症病態学講座助教授)

現在、世界でおよそ 1 億 7 千万人以上の人々が C 型肝炎ウイルス (以下 HCV) に感染しているとされる。我が国においては C 型慢性肝炎・肝硬変から高率に発癌し、肝細胞癌による年間死亡数は増加の一途をたどっている。肝細胞癌の発生を押さえるためには、C 型慢性肝炎の治療が急務である。現在最も効果的な治療法としてインターフェロン療法が挙げられる。しかしながら、HCV ゲノタイプ 1b で高ウイルス量の症例では極めて著効率が低く、我が国では、皮肉なことに、ゲノタイプ 1b、高ウイルス量の症例が多くを占めている。これまでに、多方面より HCV の臨床的、基礎的研究が積み上げられてきたが、HCV のウイルス量を規定する因子について十分な検討はなされていない。本研究では HCV 複製の第一段階である蛋白翻訳に注目し、それを制御する宿主因子を同定し解析することを目的とした。

まず、HCV 蛋白翻訳機能を解析できる培養細胞を樹立し、培養条件や外来遺伝子を導入することで宿主細胞内因子を変化させ、HCV 蛋白翻訳効率を解析できるシステムを確立した。このシステムはウサギ網状赤血球溶解液を用いた試験管内蛋白翻訳系に比しイオン濃度や、その他核蛋白を含んでいる点でより生理的であった。

次に、真核生物の各種翻訳開始因子と HCV 蛋白翻訳機能を制御すると考えられる宿主因子を可能な限り選出し、それらの遺伝子を含んだ新しい cDNA チップを作成した。各細胞周期における遺伝子発現と HCV 蛋白翻訳機能を解析したところ、S 期 (合成期)、M 期 (分裂期)、G1 期に発現する遺伝子群のうち、S 期と M 期で発現する遺伝子群と HCV 蛋白翻訳機能が良く相関することが明らかとなった。興味深いことに、これまでに HCV 蛋白翻訳必須領域 (HCV-IRES) に結合すると報告されている 11 種の宿主因子のう

ち 10 種が S 期、M 期に発現誘導されており、HCV はそれらの宿主因子を蛋白翻訳さらには複製に利用している可能性が示唆された。それらの宿主因子の発現を Antisense oligo を用いて抑制すると、PTB, eIF3, La を抑制した場合に HCV 蛋白翻訳機能の低下が認められた。発現ベクターを用いて宿主因子を過剰発現させた検討においてもほぼ同様の結果が得られた。これらの結果を実際の C 型慢性肝炎例に当てはめて考えると、慢性肝炎状態では肝細胞の壊死・再生が繰り返し起こっており、細胞回転の亢進した肝細胞では PTB, eIF3, La などの S 期、M 期発現誘導が増加し、HCV 蛋白翻訳・複製が活性化しているものと考えられた。

このような宿主因子による蛋白翻訳制御が他のウイルスにおいても働いているかを検討した。実際には PTB, eIF3, La の脳心筋炎ウイルス (EMCV) の蛋白翻訳に与える影響は HCV 蛋白翻訳に与える影響よりも遙かに少なかった。HCV 蛋白翻訳・複製はヒトの慢性肝炎組織で効率よく制御されていると言って良い。

PTB, eIF3, La について C 型慢性肝炎肝組織での発現状態を検討したところ、なかでも La は正常肝に比し慢性肝炎、肝硬変の肝組織において発現が亢進しており、その遺伝子の発現量と HCV ウイルス量との間に有意な相関が認められた。

この研究によって、HCV の蛋白翻訳・複製制御には宿主因子が重要な働きを有していることが明らかになった。今後、新たな宿主因子の同定と、HCV レプリコンを用いた検討が必要である。

研究組織

研究代表者：本多 政夫（金沢大学大学院医学系研究科・助教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	2,100	0	2,100
平成15年度	1,900	0	1,900
総計	4,000	0	4,000

研究発表

論文発表

Inhibition of internal ribosomal entry site-directed translation of HCV by recombinant IFN-alpha correlates with a reduced La protein.

Shimazaki T, Honda M, Kaneko S, Kobayashi K.

Hepatology. 35(1):199-208. 2002

Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus.

Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y, Okuda M, Gosert R, Xiao SY, Weinman SA, Lemon SM.

Gastroenterology. 122(2):352-65. 2002

Approach to establishing a liver targeting gene therapeutic vector using naturally occurring defective hepatitis B viruses devoid of immunogenic T cell epitope.

Wang L, Kaneko S, Honda M, Kobayashi K.

Virus Res. 85(2):187-97. 2002

Molecular cloning, and characterization and expression of dihydrolipoamide acetyltransferase component of murine pyruvate

dehydrogenase complex in bile duct cancer cells.

Wang L, Kaneko S, Kagaya M, Ohno H, Honda M, Kobayashi K.

J Gastroenterol.37(6):449-54. 2002

Enhanced antitumor effects of a bicistronic adenovirus vector expressing both herpes simplex virus thymidine kinase and monocyte chemoattractant protein-1 against hepatocellular carcinoma.

Tsuchiyama T, Kaneko S, Nakamoto Y, Sakai Y, Honda M, Mukaida N, Kobayashi K.

Cancer Gene Ther. 10(4):260-9. 2003

Detection of hepatitis B virus DNA in sera from patients with chronic hepatitis B virus infection by DNA microarray method.

Kawaguchi K, Kaneko S, Honda M, Kawai HF, Shirota Y, Kobayashi K.

J Clin Microbiol. 41(4):1701-4. 2003

Genes for systemic vascular complications are differentially expressed in the livers of Type 2 diabetic patients.

Takamura T, Sakurai M, Ota T, Ando H, Honda M, Kaneko S

Diabetologia. 47:638-647.2004

口頭発表

1.平成 15 年 5 月 22 日

第 39 回日本肝臓学会総会

一般講演

C 型肝炎ウイルス増殖に関わる宿主因子の検討

本多政夫、島崎猛夫、金子周一

2.平成 15 年 10 月 16 日

第 7 回日本肝臓学会大会

シンポジウム

C 型肝炎ウイルス増殖に関わる宿主因子の検討

本多政夫、島崎猛夫、金子周一

3.平成14年11月3日

第53回米国肝臓学会

パラレルシンポジウム

La protein, polypyrimidine tract-binding protein and eukaryotic initiation factor 3 are functional and essential host factors required for internal ribosomal entry site-directed translation of hepatitis C virus.

Shimazaki T, Honda M, Kaneko S and Kobayashi K