学位論文審査結果の要旨

所　属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態制御医学講座 消化器内科学分野	氏　名	浦 城　聡 子
審　査　委　員	主　査　伊佐地 秀司 副　査　片山 直之 副　査　野阪 哲哉		

（学位論文審査結果の要旨）

Substitution in Amino Acid 70 of Hepatitis C Virus Core Protein Changes the Adipokine Profile via Toll-Like Receptor 2/4 Signaling

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

【背景と目的】
C型肝炎ウイルス(HCV) Genotype 1bのコアタンパク質における70番目のアルギニン（70R）からグルタミン（70Q）へのアミノ酸変異はインスリン抵抗性や予後の悪化と関係していることが報告されてきた。しかしながら、その正確な機序は依然として不明である。本研究の目的は、HCVコアタンパク質における70番アミノ酸変異がアディポカインの産生に与える影響を、マウスおよびヒトの脂肪細胞を用いて解明することである。

【方法】
3T3-L1細胞とヒト初代培養脂肪細胞を用いて、リコンビナントHCVコアタンパク質（70Rまたは70Q）を作用させた際のアディポカイン産生に対する影響をリアルタイムPCRと酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用いて検討し、併せてトリグリセリド含有量の変化についても分析した。TLR2/4の阻害によるIL-6 産生の影響については、HCVコアタンパク質を添加した3T3-L1細胞を用いて解析した。

【結果】
マウスおよびヒトの脂肪細胞において、70R群に比して70Q群ではIL-6産生は有意に増加し、アディポネクチン産生は減少した。この際、細胞内のトリグリセリド含有量

に変化は伴わなかった。 HCVコアタンパク質70Qで処置した3T3-L1細胞における IL-6の誘導は、抗TLR2抗体で42%、TLR4阻害剤で40%と有意に抑制された。

【結論】

本研究はHCVコアタンパク質の70番アミノ酸変異によって、内臓脂肪組織からのIL-6産生が増加し、アディポネクチン産生が減少することを示唆した。これによりHCVコアタンパク質の変異がインスリン抵抗性、肝脂肪化、更には肝細胞癌の発生を引き起こす一因となりえることが示された。

本研究において浦城らは、Genotype 1bのC型慢性肝炎において、コアタンパク質の変異が内臓脂肪からのアディポカイン産生を変化させ、インスリン抵抗性、肝脂肪化、炎症をきたし、肝病変の進行に関与するという新たなメカニズムを示した。よって本論文は学術上きわめて有益であり、学位論文として価値のあるものと認めた。

【掲載雑誌名および著者名】

掲載雑誌名

PLoS One. 2015; 10(6): e0131346.

Published online 2015 Jun 29. doi: 10.1371/journal.pone.0131346

著者名

Satoko Uraki, Masahiko Tameda, Kazushi Sugimoto, Katsuya Shiraki, Yoshiyuki Takei, Tsutomu Nobori, Masaaki Ito