

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 常 松 聖 司

主査 教授 有 賀 正
審査担当者 副査 教授 坂 本 直 哉
副査 教授 武 富 紹 信
副査 教授 有 川 二 郎

学 位 論 文 題 名

Hepatitis B virus x protein impairs alpha interferon signaling through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein Phosphatase 2A

(HBx 蛋白は SOCS3 及び PP2A の発現亢進を介してインターフェロンシグナルを阻害する)

B 型肝炎ウイルスに対するインターフェロン療法は長期的な発がん抑制などの利点が報告されているが、その奏功率は十分でない。申請者は本研究において、多機能蛋白である HBx に着目し HBV のインターフェロン伝達系に対する影響について検討を行った。HBx 恒常発現細胞を作成し、HBx がインターフェロン伝達を抑制することを示した。インターフェロン伝達系抑制の機序として、STAT3 リン酸化を介した SOCS3 の発現亢進、及び小胞体ストレスを介した PP2A 発現亢進が HBx により生じることを示した。また、HBV 全長ゲノム存在下でも HBx 発現抑制がインターフェロン抵抗性の改善を導くこと、肝生検検体を用いた検討により、HBV 感染肝細胞で SOCS3、PP2A の発現が亢進していることを示した。

質疑応答では、1. HBx の局在、2. Genotype による HBx の違い、3. ISG が持つ抗ウイルス作用、4. HBV 感染肝細胞の培養、5. PP2A と ER ストレスとの関係、6. この研究の意義、7. 今後の研究課題などについて問われ、申請者はおおむね適切に回答した。

この論文は、HBx が STAT3 リン酸化を介して SOCS3 の発現亢進を導き、また小胞体ストレスを介して PP2A 発現亢進を導くことによりインターフェロン伝達系を抑制することを新しく示し、The 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver においても高く評価された。今後、インターフェロン治療抵抗性を解除しより効率的な治療を行うための手がかりとなる可能性がある点で期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。