

論文審査の要旨

報告番号	総研第 279 号	学位申請者	馬渡 誠一
審査委員	主査	馬場 昌範	学位
	副査	橋口 照人	副査
	副査	吉家 清貴	副査
			博士 (医学)
			堀内 正久
			吉満 誠

Hepatitis C virus NS3/4A protease inhibits complement activation by cleaving complement component 4

(HCV NS3/4A プロテアーゼは補体 C4 を切断することにより補体活性化を阻害する)

C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染成立には、HCV により産生されるウイルス蛋白質が、宿主免疫応答に対し抑制的に作用することがその一因と考えられているが、その機序は十分には明らかにされていない。学位申請者らは、これまでに HCV 感染者血清中に補体 C4 の断片などが増加していることを血清プロテオミクスから見出している。そこで学位申請者らは、HCV 由来の蛋白質が C4 の断片化に関与することで、宿主の免疫応答に影響を与えている可能性を考え、HCV の NS3/4A プロテアーゼが補体の活性化に与える影響について研究を進めた結果、以下の知見を得ることができた。

- 1) HCV の NS3/4A プロテアーゼは C4 を直接切断したが、Core や NS5 は C4 を切断しなかった。
- 2) NS3/4A プロテアーゼは C4 γ 鎖の Cys-1583 と Ser-1584、および Cys-1590 と Ala-1591 の間を切断していた。
- 3) NS3/4A プロテアーゼは濃度依存的に C4 に作用し古典経路活性化を抑制した。
- 4) HCV プロテアーゼ阻害剤は、NS3/4A プロテアーゼによる C4 の断片化を阻止するとともに、NS3/4A プロテアーゼによる補体の活性化低下も抑制することが分かった。
- 5) HEK293T 細胞に C4 を発現させると、培養上清中に C4 γ が検出されたが、これに wild type の NS3/4A プロテアーゼを共発現させると、培養上清中の C4 γ が減少するとともに、17kDa の C4 断片が検出された。
- 6) C4 単独発現及び C4 と NS3 不活性変異体 (S139A) を共発現させた場合には、C4 γ は検出されたが、17kDa の C4 断片は検出されなかった。
- 7) HCV 感染細胞に C4 発現ベクターを導入した細胞上清に、17kDa の C4 断片が検出されたが、非感染細胞の培養上清には C4 断片は検出されなかった。

本研究は、HCV NS3/4A プロテアーゼが C4 を切断することにより、補体の古典経路活性化が阻害されることを示した初めての報告である。自然免疫において、HCV が補体系にどのように作用しているか十分に明らかではなく、HCV 持続感染における宿主免疫回避機構の解明につながる可能性がある。また、HCV 蛋白質による補体 C4 の断片化を示した報告はこれまでになく、新規性も高い研究である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。