

～ 林 原 賞 ～



有海 康雄

略 歴

昭和44年12月24日生
平成4年3月 熊本大学理学部卒業
平成10年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
平成10年4月 京都大学ウイルス研究所助手
平成15年6月 ジュネーブ大学医学部博士研究員（京大休職）
平成17年4月 熊本大学エイズ学研究センター助手
平成18年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍制御学講座
分子生物学分野 助手
平成20年4月 腫瘍ウイルス学分野 助教となる
現在に至る

研究論文内容要旨

DNA損傷応答はゲノム維持や発がん制御に必要不可欠である。C型肝炎ウイルス（HCV）はRNAウイルスではあるが、その感染により2本鎖DNA切断が誘発される可能性が以前から指摘されていた。そこで我々は、DNA損傷センサーであるATM, ATR, PARP-1, およびChk2がHCV RNAの複製に影響を与えるのではないかと考え、この仮説を実験的に検証した。まず、これらの宿主因子を標的にしたShort hairpin RNAを恒常的に発現しているHuH-7細胞由来の全長HCV RNA複製細胞やHCVレプリコン複製細胞を作成し、細胞内のHCV RNAレベルを定量した。その結果、遺伝子型1bのHCV-O株由来の全長HCV RNAおよびそのレプリコンRNAの複製はATM或はChk2がノックダウンした細胞においてのみ顕著に低下していることを見出した。さらに、遺伝子型2aのJFH1株HCV感染増殖系においてもATM或はChk2のノックダウン細胞でウイルス産生の顕著な抑制が観察された。ATMキナーゼ阻害剤によるHCV RNAの複製阻害もこれらの現象を支持した。さらに、HCVのNS3-4AがATMと、そしてNS5BがATMとChk2の両方に相互作用を示すことを免疫沈降法や免疫蛍光抗体法により明らかにした。以上の結果から、ATMシグナル経路におけるATMとChk2がHCVのRNA複製に必須な宿主因子であること、そして、C型肝炎患者の治療における新しい標的となり得ることを初めて示した。