

課題名： 遺伝子改編酵素群AID/APOBECがつくるB型肝炎慢性化と発癌の機序

氏名： 村松正道

機関名： 金沢大学

### 1. 研究の背景

発ガンウイルスがどのように発ガンを起こすかは不明な点が多い。特に肝炎ウイルスやパピローマウイルスにおいては感染者が日本に多いこともあり、それらによるウイルス発ガン機構の解明は我が国にとって、非常に重要な課題である。これまで我々は遺伝子改編酵素AIDを発見し、AIDが免疫系に重要であることを示してきた。予備的実験によりAIDとその類縁酵素群(APOBECs)が発癌プロセスにかかわる可能性があがってきた。本研究ではその可能性を追求しウイルスによる発ガン機構の解明を目指したい。

### 2. 研究の目標

AID類縁酵素群の発ガンプロセスへの関与を動物モデルと試験管内モデルの実験系で検証する。さらに臨床検体サンプルを調査し、AID類縁酵素群の活性と、ウイルス発ガンの病態とが相関するか検討する。AID類縁酵素群という新たな切り口で、ウイルス発ガン解明に取り組みたい。

### 3. 研究の特色

AIDは、遺伝子改編活性があり、本来その活性により抗体分子の機能を強化する役割がある。AIDおよびその類縁酵素も遺伝子改編活性があり、抗ウイルス分子と想定されているがその実態は依然謎が多い。本研究では、これまで発ガン研究では着目されてこなかったAID類縁酵素群に着目し、ウイルス発ガン機構解明に取り組む。本来、我々を感染症から守ってくれるはずの防御分子も諸刃の剣の側面があり場合によってはガンを作ってしまうというコンセプトで研究を進める、この点が特徴的である。

### 4. 将来的に期待される効果や応用分野

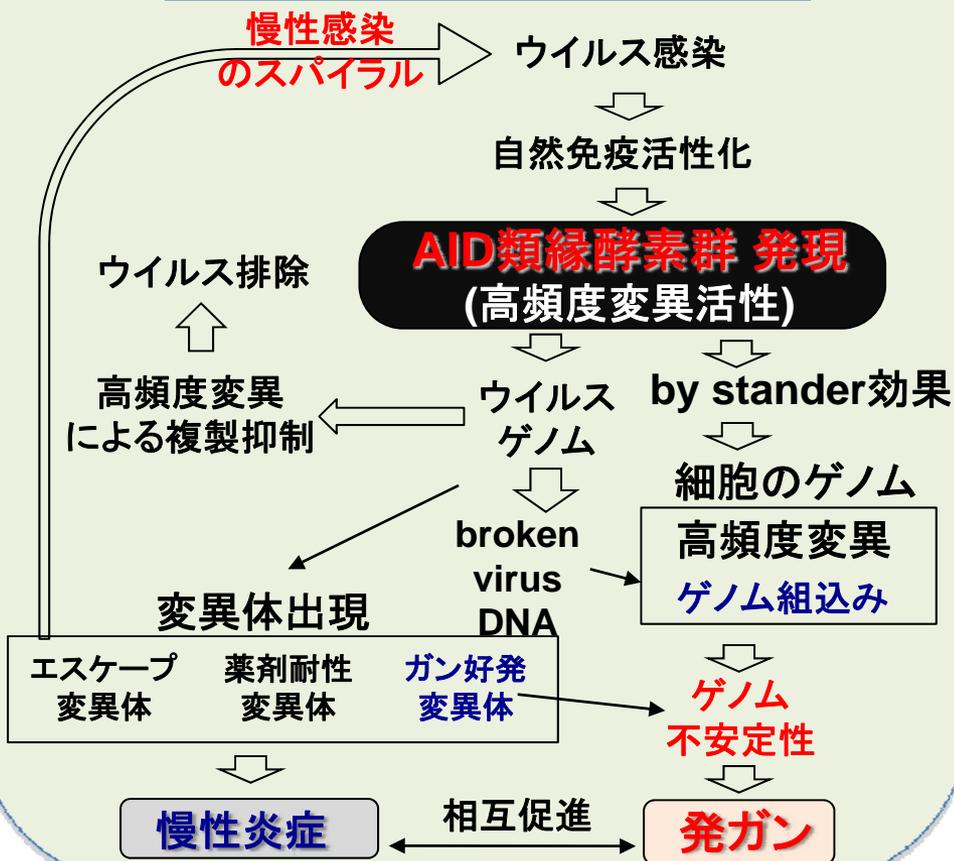
発ガンは遺伝子に傷(遺伝子変異)が入りそれが蓄積する事による。これまでに知られている傷の多くは、活性酸素などの不可避な原因によるとされている。本研究では、遺伝子改編酵素AIDとその類縁酵素群が積極的に遺伝子の配列を変えた結果、発ガンが起こると仮定している。遺伝子改編酵素群が遺伝子の傷を作るのであれば、この傷は予防が可能かもしれない。遺伝子改編酵素群の活性を制御する事が、あらたなウイルス発ガンの治療アプローチになるかもしれない。

## AID類縁酵素群



AID類縁酵素群は、遺伝子の配列を変える活性が知られている。  
ウイルス感染時にこれらが発現誘導される事から、右図のような仮説をたてた。

## AID類縁酵素群を中心としたウイルス発ガン機構の仮説



**B型肝炎ウイルスとパピローマウイルス感染モデル**  
(培養細胞系とマウス)

+

臨床検体の解析



仮説の検証



ウイルス発ガン  
機構の解明

分子生物学的アプローチ