最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	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
研究機関・部局・職名	金沢大学・医学系・教授
氏名	村松 正道

【研究目的】

AID/APOBECは、DNAに作用しCytidine(C)からUridine(U)に変換する酵素活性を持つファミリーで、近年、ウイルス感染免疫や発癌過程における役割が、議論され始めている。

本研究ではB型肝炎ウイルス(HBV)誘発性発癌におけるAID/APOBECの役割を明らかにする事を目的とする。また子宮頸癌を起こすパピローマウイルスHPV16の(培養細胞とヒト臨床検体)系も取り入れて研究を行うこととした。目標をより明確にするため、AID/APOBECについて5つの疑問を設定し、実験系(in vitroモデル系、マウスモデル系)と臨床検体解析系を有機的組み合わせ、設定した疑問に答えをだす形でAID/APOBECのHBV/HPV誘発性ウイルス発癌の役割を見極めることを目指して研究を行った。

AID/APOBECについての疑問は以下に示す。

- [1] ウイルス排除に役立っているのか？
- [2] 治療抵抗性の変異体や発癌誘発性変異体を作り出しているのか？
- [3] ウイルスゲノム組込みを媒介するのか？
- [4] 肝細胞のゲノム遺伝子例えばp53遺伝子の変異率をあげるのか？
- [5] 発癌率をあげるのか？

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
☐	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は DNA に作用して Cytidine から Uridine に変換する酵素である AID/APOBEC ファミリーの働きが、B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連慢性肝炎や肝癌の発症に関与するか否かについて明らかにすることを目的として研究を行った。当初の仮定が妥当でなかったものや、当初使用していた実験系が、研究目的にあまり有用ではないことが研究途上で判明するなどのトラブルが生じ、当初は研究の進行が計画から遅れていた。しかし、研究の途上で AID が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つこ

とを発見し国際一流誌に発表したほか、APOBEC の HBV 核内 DNA への作用と塩基除去修復系の関与の証明、AID の RNA exosome とウイルス RNA に対する作用の解明など、いくつかの重要な結果が得られたことは、本研究プロジェクトの成果として高く評価してよいと思われる。

臨床的なアプローチとしての癌との関連については、上咽頭癌などいくつかの癌について臨床検体における発現相関を示すことが出来るなど、成果が得られたことを評価する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は DNA に作用して Cytidine から Uridine に変換する酵素である AID/APOBEC ファミリーの働きが、B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連慢性肝炎や肝癌の発症に関与するか否かについて明らかにすることを目的として研究を行った。当初使用していた実験系が、研究目的にあまり有用ではないことが研究途上で判明するなどのトラブルが生じ、その進行は当初の計画から遅れていた。予定した 5 つの研究項目の多くが計画の変更を余儀なくされたことがうかがわれる。

しかし、研究代表者は研究の途上で、AID が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つことを発見したことは、高く評価されるべきと考える。また、インターフェロン作用のひとつとして、AID/APOBEC の発現誘導とウイルスゲノムへの変異の導入があることを明らかにしたこと、APOBEC の HBV 核内 DNA への作用と塩基除去修復系の関与の証明、AID の RNA exosome とウイルス RNA に対する作用の解明は重要な知見であり、当初の目的の他に得られた成果と言える。

臨床的なアプローチとしての癌との関連については、研究の進捗に遅れがでていたものの臨床検体における発現相関を示すことが出来た。上咽頭癌などいくつかの癌との関連を解析して成果が得られたことを評価する。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

研究代表者らによって AID 分子が HBV ウイルス RNA を編集する作用を持つことが発見されたことは、今後、当該領域の研究の発展に寄与するものと考えられ、先進性・優位性のある成果であると言える。

APOBEC の HBV 核内 DNA への作用と塩基除去修復系の関与の証明、AID の RNA exosome とウイルス RNA に対する作用の解明は重要な知見であり、当初の目的の他に得られた成果と言える。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

当該研究を通じてもたらされた AID の新規機能に関する知見は、今後、当該領域の研究の発展に寄与するものとする。AID が HBV ウイルスだけでなく宿主 RNA にも RNA 編集を起こす可能性、HBV 以外のウイルスに対する作用の可能性、ウイルス DNA 維持と宿主側遺伝子修復因子との関連など、当該研究分野以外に及ぼす波及効果が期待される。

社会的・経済的な貢献については現時点では未知数であるが、免疫学上の命題や、ウイルス対策上、有用な知見が得られる可能性があるものと思われる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究は当初の目的どおりに進行したとは言い難いが、研究途上のトラブルが生じたものの、研究代表者が新たな発見をしたことは評価できる。また、研究計画を変更しつつ研究を完成させようとの努力がうかがわれる。研究体制の構築に時間がかかったことがうかがわれるが、本研究課題による支援によって体制を整えることができたと考えられ、今後、研究が大きく発展することを期待する。

論文の発表は遅れていたが、2013 年以降、PNAS と PLoS Pathogen など国際一流誌に発表したことは評価したい。大学としてのプレス発表や市民公開講座での講演等、社会に対する発信は行っている。