

氏 名	AMRIZAL MUCHTAR HADELE		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第635号		
学位授与年月日	令和5年10月4日		
審 査 委 員	主査 教授	和田 孝一郎	
	副査 教授	松本 健一	
	副査 准教授	石村 典久	

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルス（HBV）はヒトに感染し、肝硬変、肝不全、肝細胞癌を引き起こす約3.2kbサイズのDNAウイルスである。慢性HBV感染者2億4,000万人のうち75%がアジア在住で、毎年約60万人がHBV関連疾患で死亡している。その一方でHBVに対する有効な治療薬の開発は十分ではない。

申請者は、ウイルスの複製を阻害する治療アプローチとして、20-24ヌクレオチドからなるノンコーディングRNAであるmicroRNA（miRNA）に着目した。miRNAは、mRNAの主に3'非翻訳領域（UTR）に結合し翻訳を阻害する。そこでin silico解析によって、HBV mRNA配列に相補的に結合して翻訳を阻害、即ち標的とする可能性のあるmiRNAを探索した。最初にmiRBaseの予測プログラムを用いて、データベース上のヒトmiRNAの中から、東南アジア地域に多いHBV遺伝子型Bとホモロジーのある18個のmiRNAを選んだ。次にRNA hybridプログラムを用いて、miRNAとmRNAの結合エネルギー（minimum free energy : Mfe）が -10 kcal/mol以下で、低い結合エネルギーでも安定な親和性の高いものを選定した。さらに同プログラムを用いて、miRNAの5'末端の6~7塩基がシード配列と言われる標的mRNAとの相補配列を有するものを選定し、最終的に4個のmiRNAを決定した。

miR-6793-3pはHBV Core遺伝子を標的とし、他の3つのmiRNA、miR-6770-5p、miR-6770-3p、miR-6888-5pはHBV X遺伝子を標的とする可能性が明らかになった。このうちmiR-6770-5pとmiR-6770-3pは、全ての遺伝子型においてHBVの複製に不可欠なX遺伝子を標的にできる可能性があることから、将来的な治療薬候補として有用であると考えられた。今後はHBV感染細胞を用いたin vitro実験などを行い、in silico解析予測の有用性を確認する予定である。