




論文審査及び最終試験又は学力確認の結果の要旨

<p>① ・ 乙</p>	<p>氏 名</p>	<p>Amrizal Muchtar Hadele</p>	
<p>学 位 論 文 名</p>	<p><i>In Silico</i> Analysis Predicts That Mir-6770-5p Can Target the X Gene of All Hepatitis B Virus Genotypes</p>		
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主 査</p>	<p>和 田 孝 一 郎</p>	
	<p>副 査</p>	<p>松 本 健 一</p>	
	<p>副 査</p>	<p>石 村 典 久</p>	
<p>論文審査の結果の要旨</p>			
<p>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。</p>			
<p>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。</p>			
<p>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。</p>			
<p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p>			
<p>申請者は in silico 解析を用いて HBV の mRNA に相補的に結合して翻訳を阻害する可能性のある miRNA 配列を探索した。その結果いくつかの候補を見出し、そのうちの miR-6770-5p は有用な治療薬候補となる可能性が示唆された。関連知識も豊富であり、質疑応答も的確であったことから学位の授与に値すると判断した。 (主査：和田孝一郎)</p>			
<p>申請者は、in silico 解析を用いて、HBV を標的とした miRNA の探索を行い、HBV mRNA の翻訳を阻害する可能性の高い4つの miRNA を同定した。この成果はHBV 阻害薬の開発にも繋がるものである。研究方法に関する疑問点等にも矛盾なく応答され、関連知識も豊富であることより、学位授与に値すると判断した。 (副査：松本 健一)</p>			
<p>申請者は、バイオインフォマティクス手法を用いて、HBV mRNA の発現抑制の候補となる miRNA を見出した。この結果は、HBV を完全排除可能な新たな治療薬の開発につながる重要な成果である。発表は明解で本領域に関する知識も十分にあり、医学博士に値すると判断した。 (副査：石村 典久)</p>			