

Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatitis B virus replication by suppressing sphingosine metabolic pathway in vitro

著者	村居 和寿
著者別表示	Murai Kazuhisa
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4706号
学位名	博士（保健学）
学位授与年月日	2018-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/00051293




doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19020108>



博士論文審査結果報告書

報告番号 _____
学籍番号 1529022025 _____
氏 名 村居 和寿 _____

論文審査員

主 査(職名) 岡本 成史 教授 
副 査(職名) 本多 政夫 教授 
副 査(職名) 森下英理子 教授 

論文題名 Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatitis B virus replication by suppressing sphingosine metabolic pathway in vitro

論文審査結果

【論文内容の要旨】

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症は放置すると慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと進展する重大な感染症である。肝炎ウイルスによる感病態形成の阻止にはウイルスの排除が最も有効であるが、HBV に対する核酸アナログ治療では、HBV を完全に排除することはできない。そのため、HBV 感染症に対する新規治療法の確立が急務であり、本論文ではその候補として、非環式レチノイド (acyclic retinoid : ACR) に着目している。

ACR を HBV 感染細胞に処置すると、細胞中の HBV-DNA 量、及び covalently closed circular DNA (cccDNA) は ACR の処置量依存的に顕著に減少した。レチノイン酸には ACR 以外にもオールトランスレチノイン酸 (ATRA)、9-cis レチノイン酸 (9-cis RA)、13-cis レチノイン酸 (13-cis RA) などいくつかの立体異性体が存在するが、それらレチノイン酸では HBV の複製抑制効果を認めなかった。

ACR は HDAC1 と cccDNA の結合を顕著に増強させた。更に、ACR は HDAC1 の阻害タンパク質である Sphingosine Kinase 1 (SPHK1) の発現や SPHK1 の転写因子である early growth response protein 1 (Egr-1) の発現を抑制した。ACR は、Egr-1-SPHK1-S1P 経路の抑制を介して、HDAC1 を活性化させることにより、HDAC1 と cccDNA の結合を強固にさせ、HBV の複製を抑制していた。

ACR は肝がん再発予防薬のみならず、HBV 感染症の新規治療法にも有効であると推測される。

【審査結果の要旨】

本研究は、HBV 感染の現状や課題を的確に捉え、独自のアプローチで研究を遂行している。ACR が HBV の複製を抑制するメカニズムとして、Egr-1-SPHK1-S1P 経路と HDAC の重要性を明らかにした。また、実臨床において応用が可能かどうかを、細胞毒性や作用機序、他の肝疾患に対する意味合いを踏まえて理論的にプレゼンテーションを展開していた。質疑応答に関しても、質問者の意図を十分理解して柔軟に対応しており、申し分のない発表であった。

以上、学位請求者は本論文の論文審査及び最終試験の状況に基づき、博士 (保健学) の学位を授与するに値すると評価する。