

審査の結果の要旨

氏名 湯 橋 一 仁

本研究は C 型肝炎ウイルス複製の中心となる NS5B 蛋白と RNA との結合に着目し、肝細胞内でのウイルスゲノム複製は宿主 mRNA と NS5B 蛋白との結合により生じる相互作用の影響を受けているのではないかとの仮説の下、NS5B 蛋白に結合する肝細胞内 mRNA を同定し、その 3'非翻訳領域 (3'-UTR) と NS5B 蛋白との結合を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 肝細胞内に存在する mRNA 3'-UTR を主体とした約 10 万の cDNA library を構築した。75 塩基以下の比較的短い 3'-UTR に関してはその 90%以上を library に含み、比較的長い 3'-UTR でもその 3'端に近い 70 塩基程度を library に反映させた。
2. 肝細胞内 mRNA 3'-UTR library の中から、NS5B 蛋白との親和性による選別を行い、高親和性結合を示す 6 つのクローンを同定した。
3. 高親和性クローンの中から、galectin-1 mRNA 3'-UTR、RPS4X mRNA 3'-UTR を用いて NS5B 蛋白との結合部位を解析し、ステムループ構造だけでなくシングルストランド構造も結合に関与していること、NS5B 蛋白が polyadenylation signal 付近の配列を認識している可能性があることを示した。
4. 細胞内での発現量の多い RPS4X mRNA 3'-UTR が *in vitro* で NS5B 蛋白の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性を強く抑制することを示し、細胞内でウイルスゲノム複製に抑制的に働く可能性を示唆した。

以上、本論文は C 型肝炎ウイルス複製の中心である NS5B 蛋白に高親和性結合を示す肝細胞内 mRNA を同定し、NS5B 蛋白との結合について解析した。本研究はこれまで未知に等しかった、肝細胞内でのウイルスゲノム複製のメカニズムと宿主遺伝子との相互作用の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。