

総括研究報告書

- 1.研究課題名：C型肝炎の病態の解明と肝癌発症制御法の確立に関する研究
- 2.研究開発代表者：松浦 善治（大阪大学微生物病研究所）
- 3.研究開発の成果

C型肝炎ウイルス (HCV) の複製酵素を標的とした新規薬剤が開発され、C型肝炎患者からのウイルス排除が現実味を帯びてきた。しかしながら、C型肝炎で最も重要な肝癌発症の予防法も確立されていない。さらに、HCV 排除後の肝癌発生は高齢者を中心として増加しており、今後は肝癌への進展を制御する新しい治療法の確立が必須である。HCV 感染により脂肪肝、肝線維化、肝癌と様々な肝疾患を引き起こすことは知られているが、その分子メカニズムは不明である。本研究班では、HCV 感染における肝病態の分子メカニズムを解析し、新規治療薬候補を探索するとともに、新しい肝癌に関するバイオマーカーの検討や免疫賦活化剤の検討を行った。その結果、HCV コア蛋白質の成熟に関与するシグナルペプチダーゼ (SPP) がウイルスの粒子形成だけでなく、肝病態にも大きく関与していることを明らかにした。SPP の阻害によって生じる未成熟なコア蛋白質は、TRC8 と呼ばれるユビキチンリガーゼによって認識され、プロテアソームによって速やかに分解されることを明らかにした。さらに、SPP 阻害剤の投与によって、未成熟なコア蛋白質を TRC8 依存的に分解させると、感染性粒子の産生が阻害され、コア蛋白質を発現するトランスジェニックマウスで誘導されるインスリン抵抗性や脂肪肝が改善しことから、SPP 阻害剤が新しい抗 HCV 薬として有望であることを提示した。また、コア蛋白質のミトコンドリア機能障害が、コア蛋白質によるマイトファジー関連因子である LC3/Bnip3 の複合体形成を阻害することによって惹起されることを明らかにした。さらに、コア蛋白質の発現は、PA28 γ 依存的に Hox 遺伝子群のプロモーター領域のヒストン蛋白質のユビキチン化を制御して、Hox 遺伝子の発現亢進を誘導することを見出した。発現亢進した Hox 遺伝子は γ H2A の機能低下を誘導し、DNA 修復機構の低下が認められた。したがって、HCV は Hox 遺伝子を介した DNA 修復機構の低下により、肝発癌に至る可能性を示唆することができた。さらに、肝臓特異的な ER ストレス応答転写因子の CREBH による肝線維化のメカニズムを、マウスを用いた生体レベルで明らかにした。また、HCV 感染細胞を用いた検討により、感染細胞では遊離脂肪酸の取り込みが促進し、脂肪滴の蓄積が観察された。脂肪滴の蓄積には PAT ファミリー蛋白質が関与しているが、HCV 蛋白質の発現による PAT ファミリーの活性化異常が関与している可能性が示唆された。また、臨床サンプルを用いた検討により、肝癌の悪性度を決定する新しいバイオマーカー同定し、そのバイオマーカーの肝発癌における重要性を培養細胞レベルで示すことができた。HCV 感染では免疫細胞の機能低下が知られているが、HCV 感染によって樹状細胞の機能異常が顕著に観察された。C型肝炎患者の樹状細胞のインターフェロン産生を回復できる新規免疫賦活化剤を提示した。

本研究班の研究により、種々の宿主蛋白質を標的とした新しい抗ウイルス薬候補や免疫賦活化剤を提案することができた。さらに、肝癌の予後を規定できるバイオマーカーの同定により、肝癌の悪性度を予測できる可能性が示された。