

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： Chemical Virology を基盤とした肝炎ウイルス感染増殖規定宿主因子の同定および新規抗ウイルス剤開発

2. 研究開発代表者： 渡士 幸一（国立感染症研究所 ウイルス第二部）

3. 研究開発の成果

1. HCV 複製制御機構の解析

HCV 感染複製系を用いて真菌抽出物ジケトピペラジン誘導体が HCV 複製過程を阻害することを見出したが、これは宿主肝臓 X 受容体と直接相互作用し、その転写活性を抑制する新規アンタゴニストであることを明らかにした。またジケトピペラジン誘導体は肝臓 X 受容体が関与する肝細胞内脂質代謝も修飾することが示された。

2. HCV 粒子形成制御機構の解析

HCV 感染複製系を用いてベンズアミド誘導体が HCV 粒子形成過程を阻害することを見出したが、これは宿主芳香族炭化水素受容体の転写活性抑制によるものと考えられた。この際、肝内脂肪滴が著名に減少しており、トリグリセリド産生も減少していることが認められた。以上のことより炭化水素受容体活性が肝細胞内の脂肪滴形成・維持を規定していると考えられた。

3. HBV 感染阻害剤探索と HBV 感染機構の解析

高効率 HBV 複製細胞株 Hep38.7-Tet 細胞、HepG2.2.15.7 細胞、また HBV 感染許容性細胞株 HepG2-hNTCP-C4 細胞を用いた化合物スクリーニングにより、さまざまな HBV 感染複製阻害化合物を同定した。そのうちの一つ、新規三環系ポリケチドはこれまで報告されている低分子化合物の中で最も強い HBV 侵入阻害作用を有していた。これは HBV 受容体 NTCP に直接相互作用することで、強い抗 HBV 作用を発揮すると考えられた。また HBV 複製阻害剤ノコダゾールを用いた解析より、HBV キャプシド形成は宿主細胞の微小管の翻訳後修飾状態と密接に関連しており、HDAC6 がキャプシド形成およびそれに引き続く HBV 複製活性を規定していることが示唆された。今後 HDAC6 を創薬標的とした HBV 阻害戦略が期待される。

4. 化合物の抗 HBV, HCV 作用解析

上記 1 で得られたジケトピペラジン誘導体は既存抗 HCV 剤の中で NS5A 阻害剤およびインターフェロンと併用することにより強い相乗効果を示すことが明らかとなった。これにより薬剤耐性ウイルスの出現が低下すると考えられた。

以上の成果により、新規抗ウイルス剤のリード化合物及びこれまで着目されていない宿主創薬標的が明らかとなった。また、宿主因子を利用したウイルス増殖機構及び抗ウイルス剤作用機序の一旦を示した。これらの化合物を用いた多剤併用においては、至適条件を抽出することにより効率良いウイルス排除が達成されることが示唆された。以上の知見は新たな抗ウイルス剤開発に重要な知見を提供するものである。

これらの成果は国際誌 14 報、日本語雑誌 5 報、国際学会 19 本、国内学会 29 本として発表し、また特許 1 本を申請した。

4. その他