

京都大学	博士（医学）	氏 名	後藤 覚
論文題目	Evaluation of the anti-hepatitis C virus effects of cyclophilin inhibitors, cyclosporin A, and NIM811 (サイクロフィリン阻害剤、サイクロスポリン A と NIM811 の抗 C 型肝炎ウイルス活性の評価)		
(論文内容の要旨)			
C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎、肝硬変、そして肝細胞がんへ至る病態を引き起こす主な原因であることが知られている。全世界では約2億人、日本国内では約200万人が感染している。現在慢性C型肝炎患者に対する治療として主にインターフェロン(IFN)の単独投与あるいはPEG-IFNとリバビリンの併用療法が適用されているが、著効率はそれぞれ30%および50%に過ぎず今後の治療方法の開発が重要な課題となっており、治療効果の高い抗HCV剤の新規開発が望まれている。その中で、ウイルスの感染増殖を制御する細胞性因子を標的とした抗HCV戦略は薬剤耐性出現の可能性を少なくする点で魅力的である。これまでに、HCVゲノム複製評価培養細胞系であるHCVレプリコンシステムを用いて抗HCV剤の探索を行い、免疫抑制剤のひとつであるサイクロスポリン(CsA)がIFNに匹敵する抗HCV活性を示すことが発見された。さらにCsAの標的蛋白質であるサイクロフィリン(CyP)がHCV RNA複製を正に制御していることが明らかにされた。すなわち、CsAはCyPの機能を阻害することによりHCVゲノム複製を抑制していることがわかった。それゆえCyPは細胞性因子として有望な創薬標的になると期待される。CsAは免疫抑制活性を有すること、また試験管内で阻害実験に用いるレプリコンシステムでの抗HCV有効濃度が肝移植投与時の末梢血中濃度より高いと考えられることなどから、CsAよりも副作用が少なく、かつより効果の高いCyP阻害剤を見出す必要がある。そこで候補物質としてCsAの非免疫抑制型誘導体でありCyP結合活性が高いNIM811を用いてその抗HCV活性を詳細に評価した。その結果、高用量(1-3 μg/ml)ではCsA、NIM811共に同等のHCV複製抑制効果を示したが、低用量(<1 μg/ml)ではCsAに比較してNIM811の方が10倍以上強い抗HCV活性を示した。この傾向はCsAに感受性が低いHCV遺伝子型2型クローンであるJFH1でも同様であった。薬剤処理を継続するとNIM811によっても、3週間後にはHCV RNA量は検出限界以下にまで減少した。さらにIFNとNIM811を併用処理することによって、IFN単独処理の場合よりも強いHCV抑制効果を発揮した。この併用による抗HCV効果はIFNとリバビリンの併用効果よりも強く、細胞内のHCV RNAは速やかに消失した。このとき細胞毒性は観察されなかった。両薬剤による処理条件下では、NIM811が高用量の場合IFNとの間で相乗的な抗HCV作用を示した。NIM811は現在米国で臨床試験が行われており、有望な抗HCV剤候補として期待されているが、その抗HCVメカニズムをさらに明らかにすることが重要である。IFNにより発現誘導される2',5'-oligoadenylate synthetase (2',5'-OAS)やdouble strand RNA-dependent protein kinase (PKR)などの抗ウイルスタンパク質はCsAおよびNIM811との併用によっても発現量の上昇は見られなかったことから、これらの薬剤はIFNシグナル伝達経路とは独立に働き抗HCV作用をしていると示唆された。以上の結果は、サイクロフィリンによるウイルス複製制御の分子機構を解明するために重要な情報となるばかりでなく、サイクロフィリンを標的とした抗HCV剤開発に道を開くと期待される。			

（論文審査の結果の要旨） C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎、肝硬変、そして肝細胞がんへ至る病態を引き起こす主な原因であることが知られている。現在慢性C型肝炎患者に対する治療として主にインターフェロン(IFN)の単独投与あるいはPEG-IFNとリバビリンの併用療法が適用されているが、著効率はそれぞれ30%および50%に過ぎず治療効果の高い抗HCV剤の新規開発が望まれている。 本論文では、サイクロフィリン阻害剤である、サイクロスポリン A(CsA)とその非免疫抑制型誘導体 NIM811 の抗 HCV 効果を評価した。その結果、NIM811 は CsA より低濃度で抗 HCV 活性を発揮することが示された。また IFN と NIM811 の併用は、IFN 単独処理や IFN とリバビリンの併用よりも強くかつ相乗的な抗 HCV 効果をもたらした。さらにサイクロフィリン阻害剤は IFN シグナル伝達経路とは独立に抗 HCV 活性を示した。 以上の研究は、サイクロフィリンによるウイルス複製制御の分子機構の解明に貢献し、サイクロフィリンを標的としたさらなる抗 HCV 剤開発とその利用法開拓に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文としての価値があるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 2 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			