

## C型肝炎治療法開発の最前線と今後の展開

八木清仁,<sup>\*,a</sup> 林利光<sup>b</sup>

## Cutting-edge Research on Hepatitis C Treatment and the Clinical Perspectives

Kiyohito YAGI<sup>\*,a</sup> and Toshimitsu HAYASHI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan, and <sup>b</sup>Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences for Research, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

C型肝炎ウイルス（HCV）感染者は世界で約1億7000万人、わが国では約200万人も存在するといわれ、HCV感染症は慢性肝炎から肝硬変、肝がんへ至る可能性が高いことから効果的な治療法の開発が必要とされている。日本薬学会第129年会の一般シンポジウムとして「C型肝炎治療法開発の最前線と今後の展開」のタイトル下に感染症研究の第一線でご活躍の6名のシンポジストに講演をお願いし、C型肝炎の新規治療法の今後の展開を議論した。

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学の竹原徹郎先生には臨床医の立場から「C型肝炎に対する抗ウイルス治療の現況と今後の展開」というタイトルでC型肝炎治療の現状の紹介、現行の治療が抱える様々な問題点と解決の方策について講演して頂いた。現在のペグインターフェロンとリバビリンの併用による標準的治療が確立された経緯を説明された後に、治療効果に関連する因子をウイルス側、宿主側、そして治療側の因子に大別しそれぞれについて解説された。また併用療法による副作用を軽減するために新たなHCV特異的阻害剤の臨床開発が進められておりウイルス排除率の向上や治療期間の短縮が期待されていることを紹介された。詳しくは本誌上シンポジウムの総説に記載されている。

国立感染研究所・ウイルス第二部の脇田隆字先生には「C型肝炎ウイルス培養系と抗ウイルス薬開発」と題する講演をお願いした。2005年に劇症肝炎患

者から分離した遺伝子型2aのJFH-1株を用いたHCVの感染増殖系を確立され、HCVのウイルス培養を初めて可能にした経緯について説明された。そしてHCVのコアタンパク質は脂肪滴の周囲に発現することが知られていたが、脂肪滴上のコアタンパク質とウイルスゲノム複製複合体のNS5Aタンパク質の会合が感染性ウイルス粒子の産生に重要であること、またNS4Aタンパク質に結合するクレアチンキナーゼBがウイルスゲノム複製活性を亢進していることから新たな抗ウイルス薬の開発の標的候補となり得ることを示された。

東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所の小原道法先生には「SPT阻害剤によるC型肝炎ウイルス（HCV）複製阻害機序の解析」と題して宿主側の因子をターゲットにした抗HCV薬開発に関する講演をして頂いた。セリンパルミトイル転換酵素（SPT）阻害剤でスフィンゴミエリンを減少させることによりHCV複製が強く抑制されることを示され2種の異なるHCV株を感染させたヒト肝臓キメラマウスにおいてSPT阻害剤の抗HCV効果を試された結果について紹介があった。SPT阻害剤を投与したところ、血中HCV量が1/10-1/100に減少し、PEG-IFNよりも減少率が大きかったことから効果的なHCV治療になり得ることを示された。ウイルス側因子は変異により耐性株が出現するため宿主側因子をターゲットにする戦略は有望であることを講演で強調されていた。

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部の内田恵理子先生には「医薬品のウイルス安全性確保：NATによるC型肝炎ウイルス検出の評価とNATによる高感度検出のためのウイルス濃縮法の開発」

<sup>a</sup>大阪大学大学院薬学研究科（〒565-0871 吹田市山田丘1-6）、<sup>b</sup>富山大学大学院医学薬学研究部（〒930-0194 富山市杉谷2630）

\*e-mail: yagi@phs.osaka-u.ac.jp

日本薬学会第129年会シンポジウム S33 序文

というタイトルでヒト由来成分を原料とする医薬品の安全確保という観点から高感度 HCV 検出法について最新の成果をご紹介頂いた。核酸増幅検査 (NAT) による HCV 検出評価のための HCV 標準品の設定や、HCV パネルの策定について紹介され、極めて高感度な評価法であるがゆえに厳しい評価基準が求められることを強調された。HCV 高感度検出法として、ポリエチレンイミン (PEI) を結合した磁気ビーズ (PEI ビーズ) によるウイルス濃縮法を紹介され、PEI ビーズによる濃縮・高感度検出法は血液試料に対する HCV のスクリーニングに有用な方法であることを示された。

大阪大学大学院薬学研究科の村上啓寿先生には「ウイルス侵入過程を標的とする薬用植物由来抗 HCV リード化合物の探索」というタイトルで天然物由来の抗 HCV 薬開発に関する講演をして頂いた。HCV のエンベロープタンパク E1E2 と分泌型アルカリホスファターゼ (SEAP) を発現させた水疱性口内炎ウイルス (VSV) をヒト肝がん細胞 HepG2 に感染させる系を用い、薬用植物由来の新規抗 HCV リード化合物の探索に着手したことが紹介された。そして、マイカイカ、マオウ、ツキミソウから 3 種のタイプのウイルス侵入過程を阻害する活性

天然物を見い出し、さらに肝細胞表面に発現したレセプターに作用することにより、ウイルス侵入過程を阻害していることを示された。

最後に富山大学大学院医学薬学研究部の林京子先生に「天然物のウイルス感染症に対する有用性の評価と応用」というタイトルで多様なウイルスに効果のある天然物由来の化合物に関する講演をして頂いた。これまで多数の化合物について抗ウイルス活性を調査した結果、ウイルスの宿主細胞への結合から子孫ウイルスの放出までのすべての life cycle を標的とする候補物質が得られており、ユニークな作用を示す物質について紹介があった。

本シンポジウムにおいて C 型肝炎治療の現況と問題点、基礎研究が遅々として進まなかった原因である HCV 感染評価系の最近の進歩、高感度 HCV 検出系の開発について最新の研究報告がなされた。そして天然物由来の化合物に抗 HCV 活性を有する物が豊富に存在することが示された。今後、ウイルス側、宿主側、そして治療側の因子を対象とした抗 HCV 治療法が急速に進展し、HCV 由来の慢性肝炎、肝硬変、肝がんを撲滅できる日がくることを予感させるシンポジウムであった。