

# C型肝炎ウイルスキャリア成立の分子基盤と新規治療薬開発のための基礎的研究

研究代表者: 鈴木 哲朗(浜松医科大学)

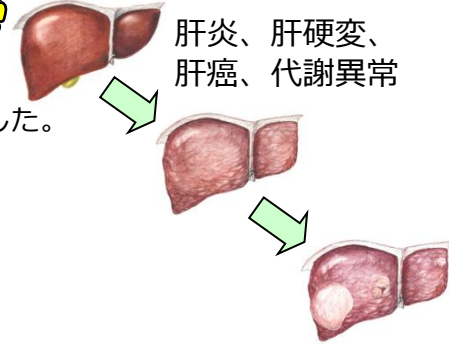
## 研究の背景と目的

治療薬開発のための分子標的となるような、HCVの複製増殖、病原性発現、持続感染性のメカニズムを明らかにする。  
治療薬候補薬剤の評価に有効な新たな実験モデルを開発する。  
実際に薬剤を探索し、治療薬の候補を見出す。

HCVが増殖するしくみ  
HCVが持続感染するしくみ  
HCVが病気を起こすしくみ

これらがわかると治療薬開発の戦略が立てられる

C型肝炎ウイルス (HCV)



## 研究の成果

### 1: HCV複製増殖メカニズム

HCVライフサイクルの各ステップについて以下の知見を見出した。  
感染侵入: アポリポ蛋白、Claudinが重要である。  
ゲノム複製: 複製調節因子としてCKB、hB-ind1を同定し作用機序を示した。  
粒子形成: HCV NS5A、NS2蛋白は粒子産生にも重要である。  
細胞外への放出: リポ蛋白輸送系が利用されている。

### 2: HCV病原性、持続感染性メカニズム

HCV関連の糖尿病、脂質代謝異常の発症機序を解明した。  
新たなインターフェロン阻害機序を明らかにした。

### 3: 実験モデルの開発、利用

HCV実験に有用な新たな細胞株(LI23)を樹立した。  
新規実験系を利用することにより、これまで不明だったリバビリンの抗HCV活性のメカニズム解明に成功した。

### 4: 阻害剤の探索

研究の成果1、2の知見を基に分子標的を決め、またランダムスクリーニングを行い、抗HCV剤を探索、評価し、以下のような創薬化のシーズ化合物を取得した。

## 新たに見出した創薬候補

### 感染過程、粒子産生

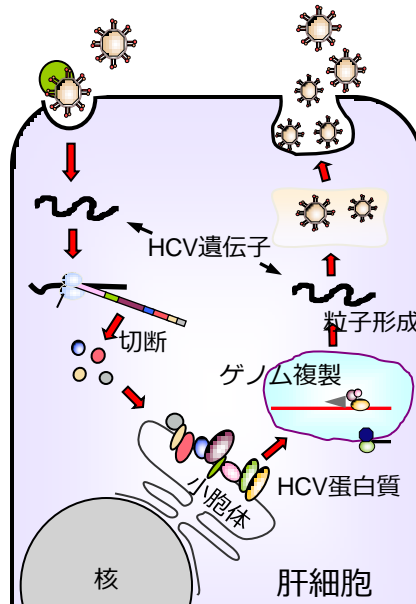
コレステロール合成阻害剤  
スフィンゴ脂質合成阻害剤  
リポ蛋白産生阻害剤  
蛋白輸送阻害剤  
抗体コア細胞内発現抗体  
抗Claudin1抗体

### ゲノム複製

シャペロン阻害剤  
NS4Aアンタゴニスト  
脂肪酸合成酵素阻害剤

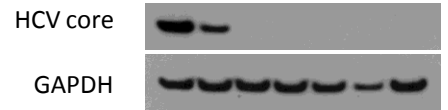
### インターフェロン誘導

リポソーム製剤

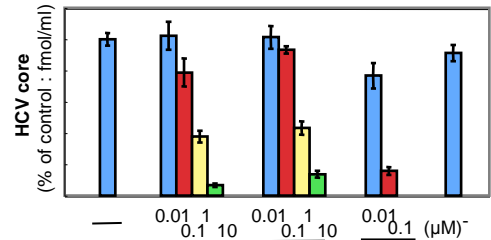


HCVのライフサイクル

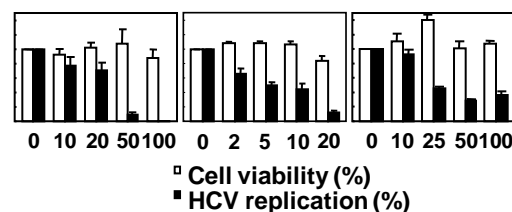
### スフィンゴ脂質合成阻害剤



### NS4Aアンタゴニスト



### 脂肪酸合成酵素阻害剤



## 今後の課題と展望

創薬シーズを発展させ、類縁体評価、特許取得、動物モデルでの評価へ進展させる。  
HCV複製、病原性等の新知見を基に、分子標的を定め阻害剤スクリーニング、ドラッグデザインを行う。