

30T-pm08

C型肝炎ウイルス粒子形成阻害剤としてのHsp90阻害剤の同定

○久保田 直子¹, 福田 隆², 供田 洋², 永沼 章¹, 久下 周佐¹ (¹東北大・院・薬, ²北里大・薬)

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)ゲノムにコードされるコア蛋白質は、HCVのゲノムRNAと相互作用してウイルス粒子の内核を形成する因子であり、ウイルス粒子形成に重要な役割を担う。これまでに我々は、モデル真核生物の出芽酵母にコア蛋白質を誘導発現させると顕著な酵母増殖抑制作用を示すことを見出してきた。本研究では、酵母内でコア蛋白質が示す毒性(増殖阻害作用)の軽減を指標としたコア蛋白質の機能阻害物質の探索を行うと共に、得られた物質がウイルスの粒子形成に与える影響を検討した。

【方法】コア蛋白質の機能を阻害する物質を抗生物質ライブラリより探索した。また、ヒト培養細胞系における評価では、HCVの持続感染が成立しているヒト肝癌細胞 [JFH1株感染 Huh7細胞、都神経研、脇田隆字博士(現：国立感染症研)より供与] の培養液中に放出されるウイルス粒子量について、ELISA法やreal-time PCR法を用い、コア蛋白質およびHCVゲノムRNAを定量することで検討した。

【結果および考察】コア蛋白質の機能阻害物質の探索により Hsp90 阻害剤が同定された。酵母の Hsp90 相同遺伝子欠損株でコア蛋白質の増殖阻害作用が減弱したことから、酵母細胞内におけるコア蛋白質の毒性発現に Hsp90 ホモログが寄与していることが示された。さらに、HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞に Hsp90 阻害剤を添加することによって、培養液中に放出される HCV 粒子中のコア蛋白質量が増加し、培養液中に放出される HCV 量が有意に低下したことから、Hsp90 阻害剤がコア蛋白質機能に影響を与え、HCV 粒子形成を抑制することが強く示唆された。謝辞：本研究は(独)医薬基盤研・保険医療分野 基礎研究(代表：野本明男)の一部として、古市泰宏博士、嶋本顕博士(ジーンケア研)、小原道法博士(都臨床研)の協力を得た。