

27C-pm08

Aspergillus terreus からの精製物質ロバスタチンは C 型肝炎ウイルス感染性粒子放出を促進する

○青木 千恵¹, Hanafi MUHAMMAD², B.S. Kardono LEONARDUS², 清水 洋子¹, Sudarmono PRATIWI³, 堀田 博¹ (¹神戸大院医, ²インドネシア科学院化学研セ, ³インドネシア大医)

【目的】 C型肝炎ウイルス(HCV)の生活環に影響を及ぼす天然物由来物質を探索・同定する過程で、*Aspergillus terreus* 抽出液存在下で HCV 感染細胞を培養すると感染性ウイルス粒子の放出が促進することを見いだしたため、その活性物質の同定並びに作用機序の解明を目的とした。

【方法】 *A. terreus* 抽出液及びその精製物を HCV と混合し、Huh7it-1 細胞に接種して 37° C、2 時間吸着させ、同サンプル存在下で 46 時間培養した後に、培養上清のウイルス感染価を測定した。HCV 感染性粒子の産生を増加させる物質を各種クロマトグラフィーにより精製した。Time-of-addition 試験、細胞内外の HCV RNA ゲノム量と感染性粒子数の測定、HCV 抗原タンパク質の発現量の比較を行った。

【結果と考察】 *A. terreus* 抽出液で処理した細胞は非処理細胞に比べ 16 倍多く HCV 感染性粒子を産生した。HCV 促進活性を指標に活性物質の精製を行い、ロバスタチンを同定した。高濃度ロバスタチンで処理した細胞は、非処理細胞に比べ HCV 感染性粒子放出量を 30 倍増加したが、細胞内 HCV RNA ゲノム量、HCV 抗原タンパク質量は同程度であった。ロバスタチンによる感染性粒子放出の増加はデングウイルスではみられなかった。膜コレステロール除去剤であるメチル- β -シクロデキストリンを用いて感染細胞を処理すると、非処理細胞に比べ HCV 感染性粒子放出量が約 4 倍増加した。その他のスタチンも同様に HCV 感染性粒子放出を増加させた。以上から、ロバスタチン処理により細胞膜コレステロール量が減少することで膜流動性が変化し、感染性粒子の放出が増加すると示唆された。また、臨床においては、併用薬物との相互作用によりロバスタチンの血中濃度が HCV 粒子放出を促進する濃度まで上昇する可能性があるため、十分な注意が必要である。