

27PA-am003S

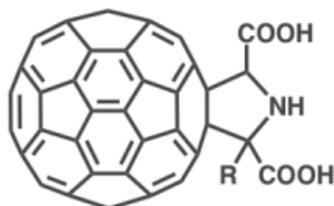
HCV ポリメラーゼ / プロテアーゼ二重阻害活性を有するフラレン誘導体の細胞内 HCV 複製阻害及び酸化ストレス抑制効果

○片岡 裕樹¹, 上田 優輝², 高橋 恭子¹, 大江 知之¹, 中村 成夫³, 加藤 宣之², 増野 匡彦¹ (慶應大薬, ²岡山大院医歯薬, ³日本医大)

【背景と目的】C型肝炎ウイルス (HCV) は宿主の酸化ストレスを増大し、DNAを傷害することで肝がん移行に関与すると考えられている。近年、ウイルスの非構造タンパクを阻害する様々な医薬品が市販されているが、単剤の使用では耐性変異体が生じるため、それらの多くが併用療法に、もしくは合剤として用いられている。しかし、これらは酸化ストレスを抑制しないため、直接的な肝がん移行停止には関与しない。我々はフラレン誘導体**1a-c**がHCVのポリメラーゼ及びプロテアーゼを二重阻害し、かつヒドロキシラジカル消去活性を示すことを報告した。これらがウイルスに対して抑制活性を示し、酸化ストレスを抑制して肝がん移行を停止できれば新しいタイプのHCV関連疾患治療薬リードになる。本研究では、二重阻害剤**1a-c**がHCVの宿主細胞となる肝細胞において、ウイルスの複製を阻害し、酸化ストレスを抑制するかを検討した。

【方法】HCV複製抑制効果は、ルシフェラーゼ活性を付与したHCVゲノムが自律的に複製増殖するOR6細胞にフラレン誘導体を添加し、72時間後にルシフェラーゼ活性を測定することで評価した。酸化ストレス抑制効果は、肝がん細胞株HuH-7細胞にフラレン誘導体を添加して24時間インキュベートし、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) に2時間曝露後、トリパンプルール色素排除法により生細胞数を計数することで評価した。

【結果】フラレン誘導体**1a-c**は有意なHCV複製阻害効果を示し、それらのEC₅₀は1.8-4.7 μMだった。また、**1a-c**はTBHP誘発性細胞死に対して有意な細胞保護効果を示した。以上より、**1a-c**は新しいタイプのHCV関連疾患治療薬リードとして有望である。



1a : R=H
1b : R=Me
1c : R=*i*-Pr