

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590860

研究課題名（和文） 宿主因子をターゲットにした新しいC型肝炎ウイルス治療

研究課題名（英文） Host factor targeting newly developed treatment for HCV

研究代表者 井上 和明 (INOUE KAZUAKI)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：90232529

研究成果の概要（和文）：

慢性C型肝炎は世界で2億人近くが感染し、肝細胞癌や肝不全の原因の筆頭である。現在の標準治療の効果は十分とはいえず新たな治療法の確立は臨床上の急務である。経口剤のウイルス増殖阻害剤の欠点を克服すべく、我々は新たな環状ペプチドライブラリーを用いてHCVの増殖に必須である宿主因子の、サイクロフィリンの阻害薬のスクリーニングを行い、カルシニューリンと相互作用を持たないLead化合物を発見し、検討している。

研究成果の概要（英文）：

About 200million people are suffering from Hepatitis C virus infection that leads to hepatocellular carcinoma and chronic liver failure. Effectiveness of standard of care is not so sufficient to cure the intractable cases. We have searched for new lead compound targeting host factor that is related to HCV replication using new peptide library. Now we are characterizing new compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：HCV、サイクロフィリン、宿主因子、抗ウイルス剤

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初にはインターフェロンとリビリン以外の治療薬が無く、一方で各種の増殖系が立ち上げられていた。開発の主流となる direct acting antivirals にも genotype による効果の違いや耐性の問題が明らかに

なってきた。

2. 研究の目的

これまでのHCV治療薬はインターフェロンのように非特異的な抗ウイルス作用かまたは、開発中の多くの薬剤のようにウイルスの複

製に必要なウイルス酵素の阻害薬であった。我々はウイルスとウイルスが増殖に必要とする宿主因子との相互作用の遮断により、新規の副作用の少ない増殖抑制作用をもつ薬剤の lead 化合物の発見を目的とした。

3. 研究の方法

我々の研究の出発点となったシクロスポリンのような、ペプチドでありながら環状構造をとり peptidase に分解されにくくかつ細胞膜透過性のいい lead 化合物の発見を目的としたこれまでのペプチドライブラリーとは異なる方法でライブラリーを立ち上げ、スクリーニングを行う。

4. 研究成果

これまでに我々が、シクロスポリンが HCV 増殖抑制に働くことを発見して以来、ウイルスと宿主の相互作用の研究は一気に進展したが、一方で創薬の対象となる対象としてシクロフィリンを越えるものはない。また今日開発されつつある薬剤がすべて DAA に属することより、本研究は非常にユニークな性格を持つといえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Inoue K, Yamamura E, Sakiyama, A, Kuroda T, Yoshiba M. New treatment strategy for fulminant hepatitis in Japan. *Hepatol Int* 2010; 4: 80-81
- ② Inoue K, Yamamura E, Asonuma K, Takegoshi J, Yoshiba M. Prediction and early intensive medical care prevented development of fulminant hepatic failure and improved survival rate. *Hepatol Int* 2010; 4: 279
- ③ Inoue K, Watanabe T, Hirasawa H, Yoshiba M. Liver support systems as perioperative care in liver transplantation - historical perspective and recent progress in

Japan - *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 345-353

- ④ Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, Kuroki Y, Takahashi H, Yoshiba M. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4109-4112
- ⑤ Nuriya H, Inoue K, Tanaka T, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Kaji K, Hayashi S, Kaneko S, Kohara M. Detection of hepatitis B and C viruses in almost all hepatocytes by modified PCR-based in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3843-3851
- ⑥ Inoue K, Yoshiba M, Kohara M. Localization and distribution of viral genomes and proteins are helpful to understand pathogenesis of hepatitis. *Global Antiviral Journal* 2011; 7(Suppl.1): 99

[学会発表] (計 5 件)

- ① Inoue K, Watanabe T, Yoshiba M, Kohara M. Cyclophilins are essential host factors for HCV replication: The required level varies with HCV clone. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. (2009, Copenhagen, Norway)
- ② Inoue K, Yamamura E, Sakiyama, A, Kuroda T, Yoshiba M. New treatment strategy for fulminant hepatitis in Japan. (The 20th Conference of the APASL (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver))(2010, Beijing, China)
- ③ Inoue K, Watanabe T. Japanese style intensive medical care solves the shortage of organ donor and improves perioperative care of liver transplantation. (XXIII International Congress of The Transplantation Society). (2010, Vancouver, Canada)
- ④ Inoue K, Yamamura E, Watanabe T, Yoshiba M. Originally developed intensive medical care for fulminant hepatic failure improved patients' survival rate and also safely bridge patients to liver transplantation. *Digestive Disease Week 2010 (DDW 2010)*. (2010, New Orleans, U.S.A.)
- ⑤ Inoue K, Yoshiba M, Kohara M.

Sophisticated in situ PCR and immunohistochemistry is helpful to understand pathogenesis of chronic hepatitis and fulminant hepatitis. AASLD 2011 (The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Liver Diseases) (2011, San Francisco, U. S. A.)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 和明 (INOUE KAZUAKI)
昭和大学・医学部 准教授
研究者番号：90232529

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：