



抗HCV創薬ターゲットとしての 宿主蛋白質:PA28 γ

大阪大学微生物病研究所 教授 松浦 善治

技術概要

● 概要

我が国の肝癌の7割はC型肝炎ウイルス (HCV)の感染に起因しており、毎年2万もの方が亡くなっています。HCVのコア蛋白質を発現するマウスは、C型肝炎患者と同様にインスリン抵抗性、脂肪肝、そして肝癌を発症します。HCVは細胞質で複製しますが、コア蛋白質の一部は核へ移行し、プロテアソームの活性化因子であるPA28 γ と結合し、核内プロテアソームで分解されることを見出しました (J.Virol, 77, 1727-1733, 2003)。大変興味深いことに、コア蛋白質を発現するマウスからPA28 γ 遺伝子を欠損させると、インスリン抵抗性、脂肪肝、そして肝癌の発症が全て消失することを見出しました (PNAS, 104, 1661-1666, 2007)。さらに、PA28 γ の発現をsiRNAでノックダウンさせるとHCVの粒子産生も低下することを見出しました (Hepatology, 52, 411-420, 2010)。PA28 γ 遺伝子はヒトとマウスで同一であり、PA28 γ ノックアウトマウスは正常に成育することから、PA28 γ はC型慢性肝炎の新規創薬標的として極めて有望であると考えられます。

● 優位性

1. 薬剤耐性ウイルスが出現しにくい創薬

近年、HCVの複製酵素を標的とした (direct acting antivirals; DAA)が開発され、著効を示していますが、耐性ウイルスの出現が大きな問題となっています。PA28 γ の様な宿主因子はウイルスRNAIに比べて変異が少ないため、耐性ウイルスの出現しにくい創薬が期待できます。また、生体からHCVを排除できたとしても、肝癌の発症は高齢者を中心に増加しており、肝癌発症を予防できる創薬がこれから重要になってきます。

2. 副作用の可能性が低い

PA28 γ のアミノ酸配列はヒトとマウスで同一であり、しかも、PA28 γ のノックアウトマウスは正常に成育して全く異常を示さないことから、PA28 γ を標的とした創薬は副作用が少ないことが予想されます。

3. 肝臓は核酸創薬に適している

肝臓はドラッグデリバリーが比較的容易な臓器であり、siRNA、アンチセンス等の核酸医薬の標的組織に適しています。

4. 簡便な薬剤スクリーニング系の構築が可能である

PA28 γ の阻害剤のスクリーニングは、ウイルス粒子の産生抑制を指標とした細胞培養系や、HCVのコア蛋白質を発現するマウスを用いて、インスリン抵抗性(生後2ヶ月)や脂肪肝(生後4ヶ月)の発現制御を指標とした系が使用可能です。

実用化イメージ

- ✓ ライセンスと核酸医薬の開発
- ✓ ライセンスと低分子創薬候補のスクリーニングの共同開発

知財状況

● 公開番号

WO2008/041665, WO2010/024384(学内整理番号: G20070049, K20060302, K20080021)

研究者からの一言

DAAの導入によりC型肝炎治療は一変しますが、これからは肝癌への進展を阻害できる薬剤が重要となってきます。PA28 γ は超注目株です。

研究者情報

部局・専攻: 微生物病研究所
 役職・氏名: 教授・松浦善治
 研究室URL:
<http://www-yoshi.biken.osaka-u.ac.jp/>