



Title	Hsp90 inhibitors suppress HCV replication in replicon cells and humanized liver mice
Author(s)	Nakagawa, Shin-ichiro
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/26299
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

[論文題名 : Thesis Title]

Hsp90 inhibitors suppress HCV replication in replicon cells and humanized liver mice

(Hsp90阻害薬はレプリコン細胞及びヒト化肝臓マウスにおいてHCVの複製を抑制する)

学位申請者 : 中川 慎一郎
Name

[目的(Purpose)]

抗HCV活性を有する低分子化合物を探索するため、天然物化合物ライブラリーを対象に、HCVレプリコン保持細胞に対する抗HCVレプリコン活性を指標としたハイスループットスクリーニングを行った。ヒット化合物のプロファイリングから、Hsp90阻害薬に抗HCV活性がある可能性が示唆され、Hsp90とHCV複製について解析を行った。

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

ハイスループットスクリーニングのヒット化合物の中に geldanamycin及び radicicolが含まれていた。これらの化合物はいずれもHsp90阻害薬である。そこで、HCVレプリコンの複製抑制がHsp90の阻害の結果起きたのかどうかを検討するため、herbimycin Aと17-DMAGという別のタイプのHsp90阻害薬を加えてHCVレプリコン細胞を処理し、抗HCVレプリコン活性を測定した。その結果、いずれのHsp90阻害薬ともHCVレプリコンの複製を濃度依存的に抑制した。また、siRNAでHCVレプリコン細胞の内在性Hsp90 (Hsp90 α とHsp90 β の2種類のアイソフォームが存在する) をノックダウンすることによっても、HCVレプリコンの複製が抑制された。さらに、Hsp90 α 又はHsp90 β をレプリコン細胞に過剰発現させたところ、Hsp90阻害薬17-DMAGによるHCVレプリコンの複製抑制効果は減弱した。なお、siRNAによるノックダウン実験及びプラスミドベクターによる過剰発現実験において、Hsp90 α とHsp90 β の間でHCVレプリコン複製調節作用に差は見られず、HCVレプリコンの複製を促進する働きは両アイソフォームとも有していると思われた。

さらに、HCV (genotype 1b) に感染させたヒト化肝臓キメラマウスを用いて、Hsp90阻害薬のin vivoでの抗HCV活性について解析を行った。その結果、臨床的に投与可能な用量である4 mg/kg (= 12 mg/m²)の17-DMAGは、単剤では抗HCV効果を示さなかったものの、PEG化インターフェロンとの併用により、PEG化インターフェロン単剤よりも強い抗HCV効果が現れることを見出した。

[総括(Conclusion)]

Hsp90はHCV複製を調節する宿主細胞因子であること、また、Hsp90を阻害することが慢性HCV感染症に対する新たな治療手段となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		中川 慎一郎	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	松浦 善治
	副 査	大阪大学教授	生田 和良
	副 査	大阪大学教授	塩田 達也
論文審査の結果の要旨			
<p>本論文は、Hsp90がC型肝炎ウイルス（HCV）の複製を調節する宿主細胞側のタンパク質であること、また、Hsp90を阻害することが慢性HCV感染症に対する新たな治療手段となる可能性を示したものである。著者らは、抗HCV活性を有する低分子化合物の探索を目的とした化合物ライブラリー数万検体のランダムスクリーニングを行った際、ヒット化合物の中にHsp90阻害薬が含まれている点に着目し、Hsp90がHCV複製に及ぼす効果について解析を行った。HCVレプリコン細胞に対する数種のHsp90阻害薬による処理、Hsp90遺伝子のノックダウン及びHsp90タンパク質の過剰発現等の手法を用いて、<i>in vitro</i>実験において、Hsp90がHCVレプリコンの複製を促進するタンパク質であることを見出した。さらに、HCVに感染させたヒト化肝臓キメラマウスにHsp90阻害薬を投与することで、Hsp90阻害薬が<i>in vivo</i>においても抗HCV効果を有することを示した。以上の研究成果は、博士の学位に値するものと認める。</p>			