

## 平成20年度 研究戦略プロジェクト事業 研究成果報告書

平成21年6月30日

公立大学法人横浜市立大学  
理事長 様

平成20年度 研究戦略プロジェクト事業 (W20012) で行った研究成果等は下記のとおりです。

記

<b>1 研究者情報</b>	研究代表者氏名 (所属・職位)	野崎 昭人 (市民総合医療センター輸血部・助教)			
<b>2 事業情報</b>	新規・継続の分け				
	研究費の区分	若手人材育成推進費 (自然科学)			
	研究課題名	新規C型肝炎治療剤の探索			
	研究実施期間	平成20年7月1日 ~ 平成21年3月31日			
	研究ユニットの構成 <small>※研究代表者も含む ※研究計画書と相違のないようにご注意ください。</small>	所属名・企業名等	役職名	氏名	役割
	市民総合医療センター輸血部	助教	野崎昭人	研究の計画、実行及び研究成果の発表	
<b>3 研究概要</b>	<p>輸血後肝炎の主原因であったC型肝炎ウイルス (以下HCV) 感染者は日本国内で約200万人存在すると推定され、2008年1月11日に国会で薬害肝炎被害救済法が成立したように、最近の大きな社会的問題となっている。近年、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療によりC型慢性肝炎の治療成績は改善したが、その治癒率 (著効率) は、いまだに約50%程度にとどまっており、新規C型肝炎治療剤の開発が囑望されている。本プロジェクトはヒト肝癌細胞株を用いたHCV遺伝子複製系を用いて、新規抗HCV剤の探索を効率的に行った。</p>				

#### 4 研究成果

※研究成果については、2,000 字程度で記入して下さい。(絵、図入りも可)

※地域貢献促進費の方は課題提案者に提出する報告書(必須)をご提出頂きますので、この欄は記載しないで結構です。その他の方は別紙を用意せず、この枠の中に記入するようにして下さい。(枚数は問いません)

HCV 遺伝子全長が複製するレポーターアッセイシステムOR 6を用いて、我々は様々な薬剤のスクリーニングを行い、その中でDNA 阻害剤の一つである hydroxyurea (HU) が HCV 遺伝子複製を阻害することを発見した。HU の 50%阻害濃度(60 マイクロモル)は既報にある抗 HCV 剤であるリバビリンの濃度(76-126 マイクロモル)よりも低い。さらに人の HU 許容用量は4 時間毎の 800mg/mm<sup>2</sup> の経口投与とされ、その濃度は 2480 マイクロモルにも達する。つまり HU は単独で臨床使用できうると考える。その上、我々はインターフェロン $\alpha$  と HU 併用がインターフェロン単独よりも強い抗 HCV 活性を持つことを発見した。HU は白血病治療の効果向上のためインターフェロンと併用されることに成功しており、HU はインターフェロン $\alpha$  と併用もできると考える。もともと HU は慢性白血病、悪性黒色腫、そして他の固形腫瘍に用いられてきたが、最近 HIV や HSV といった他のウイルスに対する抗ウイルス作用も報告されている。HIV 感染者に対する HU とプロテアーゼインヒビターの併用投与による臨床試験も複数行われている。これらの報告では HU の抗ウイルス作用のメカニズムはウイルス DNA 合成の抑制と述べられている。さらに別のメカニズム-HU による G1/S 移行抑制-が HIV 抑制に重要な役割を果たしていると考えられている。実際我々の実験でも HU はインターフェロンよりもゆっくりと抗ウイルス効果を示した。これらの知見より HU の直接的な抗 HCV 作用は細胞周期に及ぼす HU の効果によると考えられる。ウイルス自身ではなく細胞因子をターゲットとする薬剤は薬剤耐性を生じにくいため利点と考えられる。

結論として今回の研究により、HU は C 型慢性肝炎を治療するために単独投与及びインターフェロンとの併用投与もできる良い薬剤と考えられた。実際に HU は日本国内において血液疾患で保険収載されている薬剤であり、その安全性は十分に確認されている。直ちに C 型慢性肝炎患者に対する臨床研究への応用が可能と考えられた。

そこでまず、in vitro で認められた HU の抗 HCV 活性が、実際の C 型慢性肝炎患者においても発揮されるかを実証するため、HU 単独療法について安全性・有効性の面から検討する臨床試験「C 型慢性肝炎を対象とした HU 単独療法の第 I / II 相臨床試験」を計画した。

倫理委員会にて承認されてから、平成 21 年 1 月より附属市民総合医療センター消化器病センター内科にて、慢性 C 型肝炎患者に対する HU 単独投与を開始している。

#### 5 研究成果の活用(予定)

例)平成 22 年度 科学研究費補助金(基盤 S)に申請予定

例)第〇会 〇〇学会に論文発表予定

例)研究成果が横浜市〇〇事業に活用され、当該事業の PR イベントが開催された際に広報チラシ等に「横浜市立大学 研究戦略プロジェクト事業」との関連を記載した。

以上の成果をもとにして平成 20 年 10 月 17 日に以下の特許出願を行った。

(野崎昭人、田中克明、池田正徳、加藤宣之。C 型肝炎治療剤:特願 2008-268679 号)

また以下の論文投稿を行った。

(Nozaki A, Morimoto M, Kondo M, Oshima T, Numata K, Fujisawa S, Kaneko T, Miyajima E, Ikeda M, Kato N, Tanaka K. Hydroxyurea as an inhibitor of hepatitis C virus RNA replication. Antiviral Research, revised. )

また平成 22 年度 科学研究費補助金に申請予定である。

※ページ数は増えても構いません。

以上