



A型肝炎ウイルスの増殖抑制効果にオートファジーが関与

～新規重症化バイオマーカーや治療標的となることを示唆～

【 概 要 】

日本大学医学部 消化器肝臓内科学分野の田中（佐々木）玲奈（たなか[ささき]れいな） 研究員（筆頭著者）と神田達郎（かんだたつお） 診療教授・准教授（研究責任者）らの研究グループは、オートファジー [注1] がA型肝炎ウイルス（HAV） [注2] [注3] 増殖を抑制し、HAV の生活環で抑制的な役割をはたしていることを明らかにしました。抗ウイルス剤アマンタジン [注4] やリマンタジンが肝細胞オートファジーを促進することでHAV増殖抑制効果を発揮することを初めて報告しました。

本研究を報告した論文は2022年8月30日に American Society For Microbiology (ASM)の機関誌で米国ウイルス学の最も権威のある医学雑誌の一つ Journal of Virology 誌 (IF:5.103)に掲載されました。Editor's Pick の注目論文としてとりあげられております。

論文情報

● タイトル

“Amantadine and Rimantadine Inhibit Hepatitis A Virus Replication through the Induction of Autophagy”

● 著者

Reina Sasaki-Tanaka, Toshikatsu Shibata, Mitsuhiro Moriyama, Hiroaki Okamoto, Hirofumi Kogure, Tatsuo Kanda

● 掲載誌

Journal of Virology

【 研 究 内 容 】

ポイント

- A型肝炎重症化例に対する治療薬剤の開発は重要です。
- 今回、オートファジーがHAV増殖やHAVのライフサイクルの中で抑制的な役割をはたしていることを明らかにしました(図)。
- オートファジーを標的としたHAVに対する抗ウイルス剤開発への道が開かれました。
- 抗ウイルス剤アマンタジンが肝細胞オートファジーを促進することでHAV増殖抑制効果を発揮することを明らかにしました。
- 抗ウイルス剤アマンタジンはHAVが肝細胞侵入後に抗HAV効果を示すことも証明しました。
- 本研究では、プロテオミクス[注5]を用いたオミックス解析により、HAV感染やアマンタジン治療はMAP2K6、LC3A、LC3Bなどのオートファジー関連蛋白質に作用していることが判明しました(表)。これら分子はHAVに対する抗ウイルス剤の薬剤標的となる可能性があります。

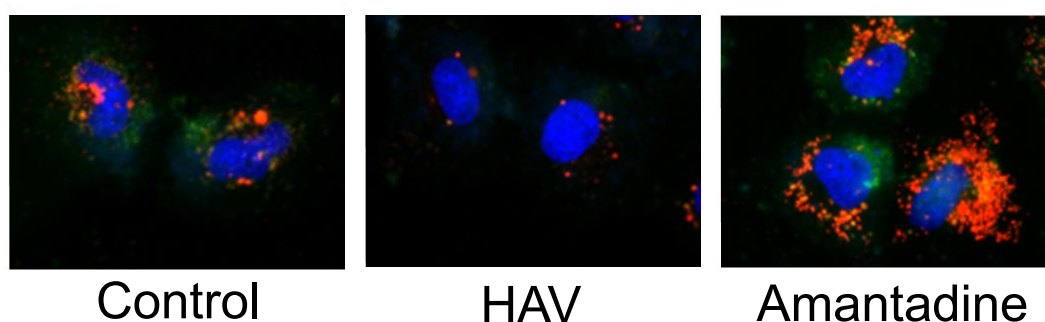


図 (非感染肝細胞と比較して) HAV 感染肝細胞ではオートファジー関連タンパク質発現 (GFP-LC3:緑色)とリソソーム(LysoTracker:赤色)の発現レベルが低下し、アマンタジン添加で発現レベルの上昇がみられる(青色: 核染色)

表 ヒト肝癌細胞株 Huh7 細胞で HAV 感染にて発現減少し、アマンタジンやリマンタジン処理で発現増加する蛋白質

1.5 倍以上変動した蛋白質	MAP2K6	LC3A	LC3B	HLA-A
HAV 感染にて発現減少	○	○	○	なし
アマンタジンで発現増加	○	○	○	○
リマンタジンで発現増加	○	○	○	○

【 今 後 の 展 開 】

この結果は、A 型肝炎で、オートファジー関連蛋白が新規重症化バイオマーカーや治療標的となることを示唆しており、A 型肝炎の病態が更に解明され、患者さんにより良い治療を提供できる可能性があります。

【 用 語 解 説 】

[注1] オートファジーは「Auto(自己)」と「-Phagy(~を食べること)」という意味であり、非アポトーシス細胞死の一つです。東京工業大学栄誉教授 大隅良典先生が「オートファジーの研究」で 2016 年のノーベル医学生理学賞を受賞されたのは記憶に新しいところです。オートファジーは栄養飢餓状態で観察されることが知られていましたが、多くのウイルス感染症でも観察され、その病態に深く関わっています。

[注2] HAV は約 7600 nt.のプラス鎖一本鎖 RNA ウイルスです。HAV は汚染水や汚染食材により、経口感染することが主要な感染経路でした。近年、HAV 感染症は性行為感染症の一つとしても注目されております。

[注3] A 型肝炎は HAV の急性感染で起きる急性ウイルス性肝炎です。時に急性肝不全の原因となり、致命的となります。世界的にみると、HAV は急性肝炎の原因肝炎ウイルスとして最も多いことが知られています。A 型肝炎は四類感染症で届け出が義務付けられ

ています。本邦でも 2018 年に大流行がみられ、今後も注意すべき感染症の一つです。

[注4] アマンタジン (アマンタジン塩酸塩)はドパミン放出促進薬として脳梗塞後遺症の意欲低下および自発性低下の改善やパーキンソン症候群、また A 型インフルエンザウイルス感染症に対し効果・効能を持つ薬剤です。

[注5] プロテオミクスは、細胞、組織に存在する蛋白質全体(プロテオーム)を網羅的に解析することです。近年他の解析と組み合わせるオミックス解析が研究の一手法として注目されています。

【 本 研 究 に つ い て 】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)「肝炎等克服実用化研究事業 肝炎等克服緊急対策研究事業」(研究開発課題名: 経口感染によるウイルス性肝炎 (A 型及び E 型) の感染防止、病態解明、治療等に関する研究)(研究開発代表者: 神田達郎)の支援を受けて実施されました。

【 問 い 合 せ 先 】

<研究について>

日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野

神田達郎

TEL: 03-3972-8111 (内線 2424) (平日 9:00~17:00)

E-mail: kanda.tatsuo@nihon-u.ac.jp

※取材にお越しいただく際は、あらかじめ上記連絡先までご一報願います。

発信元：日本大学企画広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号

TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>