

第 11 回ウイルス学キャンプ聴講録

若手講演「低分子化合物を通して理解する肝炎ウイルス生活環」

講師：渡士幸一 先生（国立感染症研究所 ウイルス第二部）

「低分子化合物を通して理解する肝炎ウイルス生活環」を拝聴して

東北大学大学院医学系研究科 微生物学分野

古瀬祐気

渡士先生は、さまざまな化合物が肝炎ウイルス（主に C 型肝炎ウイルス (HCV)）の感染・増殖に与える影響を研究され、そこから何を明らかにしてきたのかについて発表されました。まず、このような研究手法によって何を明らかにできるのか説明してくださいました。生理機能のわかっている化合物の添加が抗ウイルス的に作用したとき、その化合物のもつ既知の生理機能を探っていくことで、これまで未知であったウイルスの感染機構あるいは宿主の抗ウイルス機構を見つけだすことができること。このとき見つかった化合物は、そのまま抗ウイルス剤の候補となりうること。逆に、生理的機能のわかっていない化合物が抗ウイルス活性を示したとき、その抗ウイルス活性を取っ掛かりとして化合物の機能を解明することができ、さらにウイルス感染症のみならず他の疾病に対するツールとなりうることなどを、先生の具体的な研究成果を交えて説明してくださいました。多くの素晴らしい成果を提示くださいましたが、白眉であると私が感じたものを簡単にご紹介したいと思います。

・フルタミドのもつ抗ウイルス活性からわかった HCV 感染環における脂肪滴の役割

はじめに、フルタミドの添加によって HCV の増殖が抑えられることが示し、この抗ウイルス作用が、ウイルス感染環のどのステップに働くものであるのか検討した。Pseudoparticle を用いた吸着・侵入に関する実験系や、replicon を用いたウイルス遺伝子増幅に関する実験系ではフルタミドの抗ウイルス活性は検出できなかったため、この化合物は感染の後期過程（新規ウイルス構成成分の輸送・構築・出芽など）に関わっていると予想された。一方で、このフルタミドは、アンドロゲン受容体のアンタゴニストでありアリル炭化水素受容体にも関わることがすでにわかっている。それぞれの経路を実験的に検討した結果、アリル炭化水素受容体を経て Xenobiotic Response Element (XRE) を介した脂肪滴の調節がウイルスの構築に関わることが明らかになった。

・ネオエチヌリン B の抗ウイルス活性からわかった当該物質の生理活性および医学応用の可能性

生理機能のわかっていない化合物であるネオエチヌリン B は、HCV に対する抗ウイルス活性を示す。ウイルス学の観点から、これはコレステロール輸送の制御によるものであることが示され、さらにそこからネオエチヌリン B が核内受容体である Liver X Receptor (LXR) のアンタゴニストであることがわかった。コレステロールを制御するこの化合物は、糖尿病・動脈硬化やアルツハイマー病の治療薬の候補となりうる。

変異ウイルスの表現型などジェネティックスを基盤とした研究をしてきた私にとって、渡士先生の「化合物からアプローチしてウイルスの生活環を明らかにしていく研究」は大変おもしろく刺激的なものでした。さらに、化合物を実験材料に用いることは、その化合物を用いた他の研究からインスパイアを受けることができ、さらに研究成果を他疾患の機序解明や薬剤開発へと横へ広げていくことができるという研究のダイナミクスを感じることができました。

また、渡士先生は所属されている国立感染症研究所で、分野を超えた同年代の集い(若手・中堅・完成された研究者それぞれ)を主催されていることも紹介してくださいました。研究は決して1人で行えるものではなく、次世代の研究者を育てると同時にさまざまな人と関わることで広い視点を持てるようにしていく、まさに渡士先生の広がっていくような研究に対するスタンスがそのまま現れている活動だと感銘を受けました。