

A型肝炎と抗ウイルス剤の開発

医学部内科学系消化器肝臓内科学分野 診療教授 神田 達郎, 田中(佐々木)玲奈

諸言

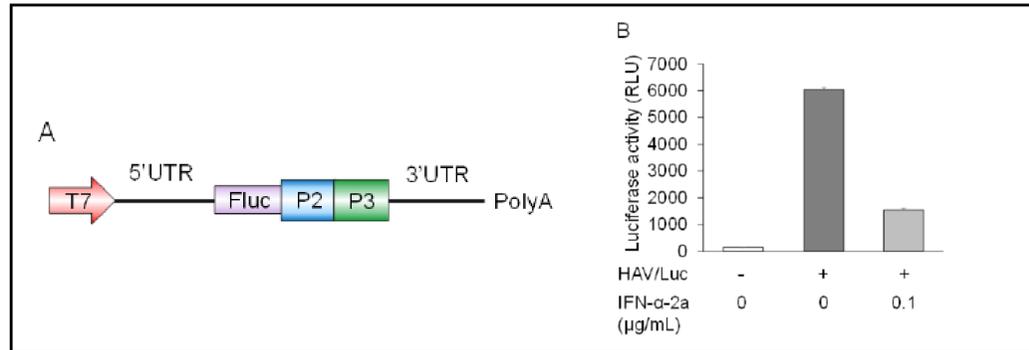
わが国では2000年から2017年まで年平均266例ほどのA型肝炎が報告されていたが、2018年にはその報告数が925例に達した(この大流行で全国で少なくとも2名が死亡)。発症年齢の高齢化, 重症化率の上昇, 重症化例での救命率の低下が課題である。今回, A型肝炎に対する新規治療薬剤の研究開発を行った。

Figure 1, HuhT7-HAV細胞を用いた薬剤スクリーニングを施行
FDA-Approved Drugs (1134種) のスクリーニングを行った。

Construction of the HuhT7-HAV/Luc cells.

(A) Insertion construct of HAV/Luc.

(B) HuhT7 cells and HuhT7-HAV-Luc cells were seeded at a density of 100,000 cells/well in 12-well plates. Cells were treated with or without interferon-alfa-2a. After 48 h of treatment, firefly luciferase (Fluc) were measured.



結果

Figure 2, Masitinib は HAVレプリコンの増殖を抑制した
FDA-Approved Drugs (1134種) のスクリーニングを行った。

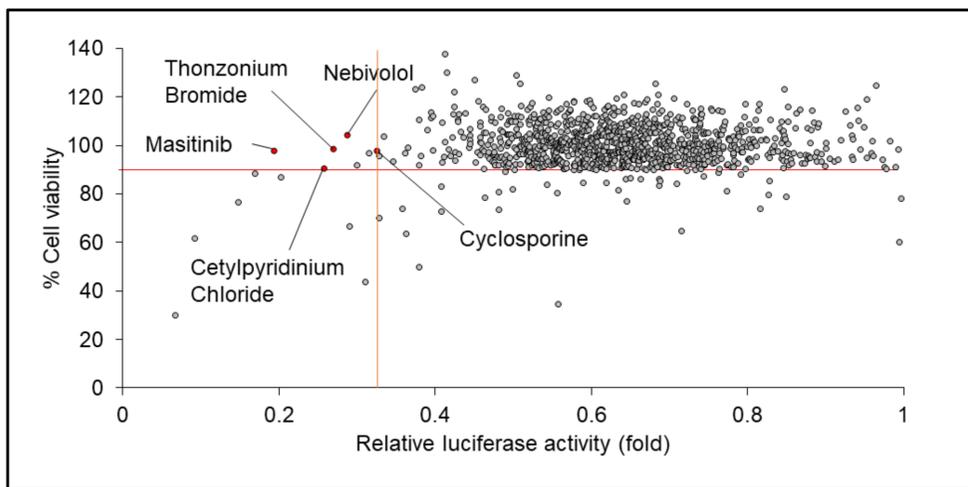


Figure 3, Masitinib は HAV genotype IIIAの増殖を抑制した
**<0.01

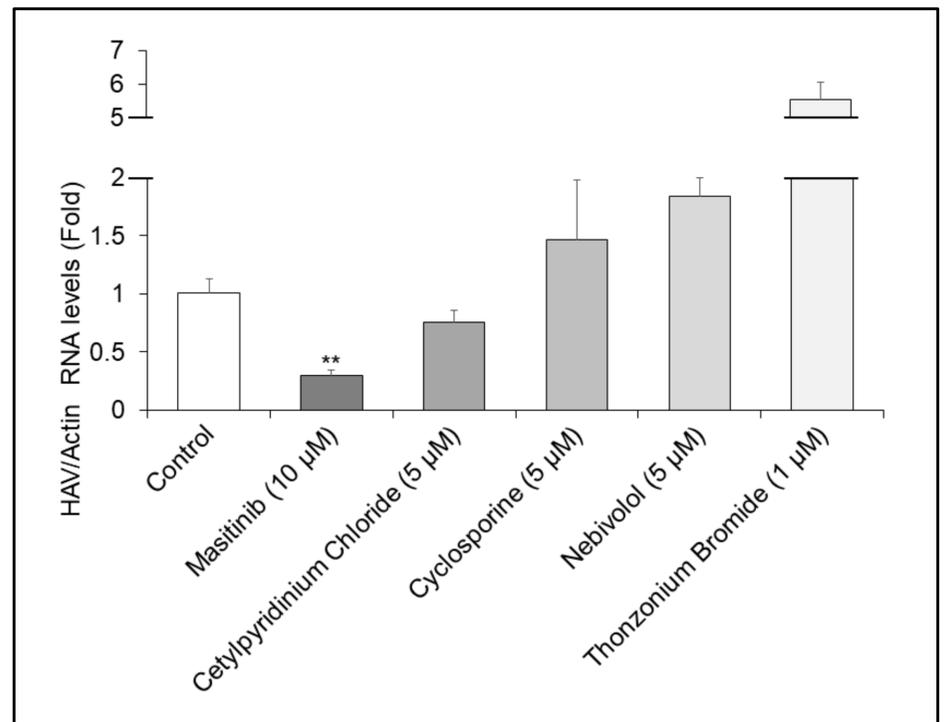


Figure 4, Masitinib は HAV genotype IB の増殖を抑制した
Scale bar: 25 µm.

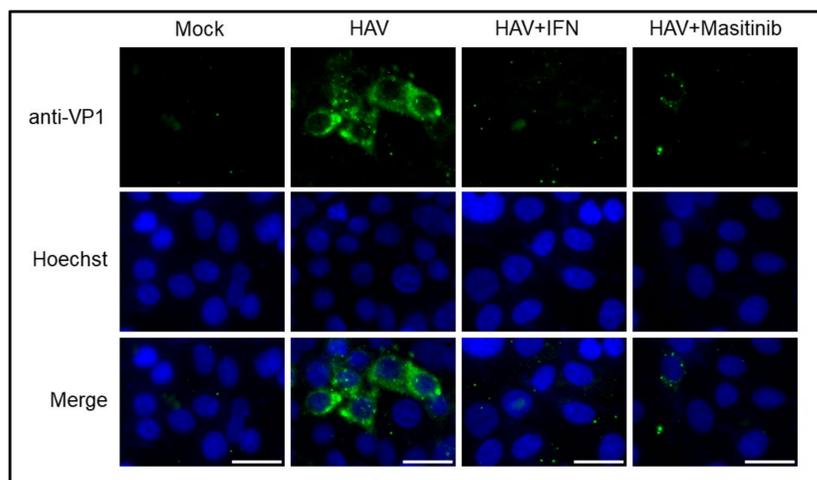


Figure 5, Masitinibは濃度依存的にHAV genotype IIIAの
増殖を抑制した* <0.05, ** <0.01

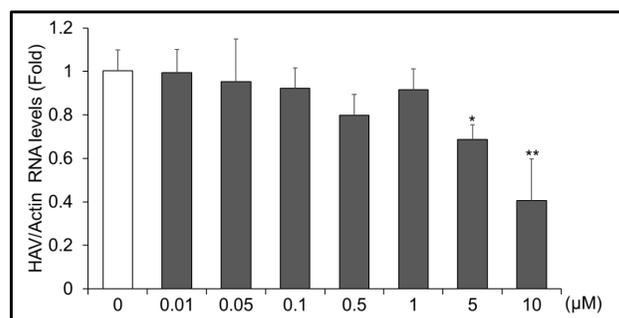
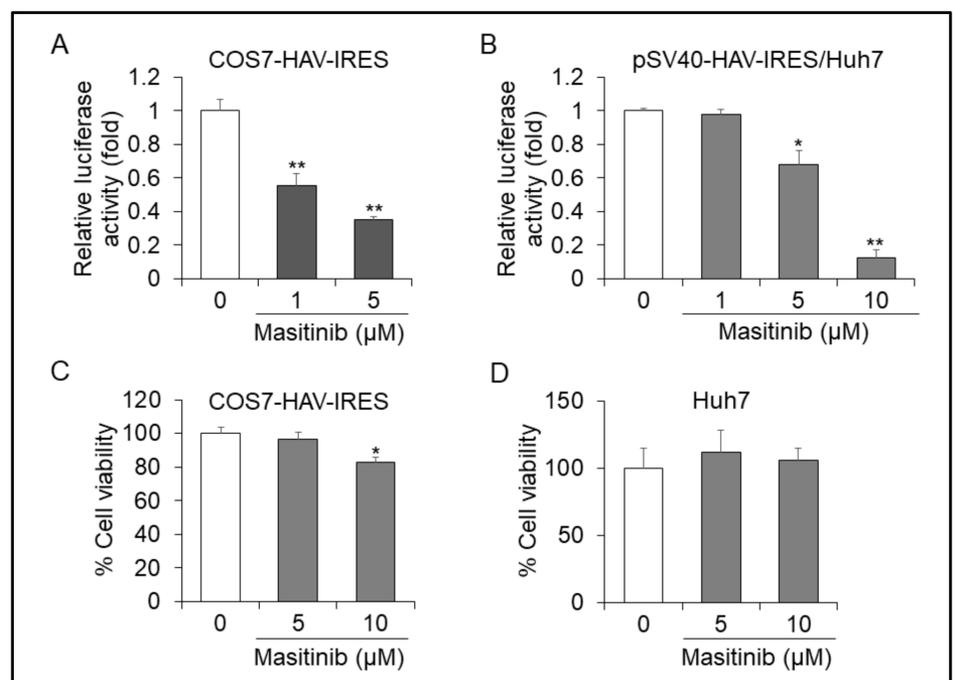


Figure 6, Masitinib は HAV IRESの活性を抑制した
* <0.05, ** <0.01



まとめ

- Masitinib は濃度依存的にHAV増殖を抑制する
- HAV IRESの活性化を抑制することで MasitinibはHAV増殖を抑制する (特願2023-014730)

Ref) Sasaki-Tanaka R, Shibata T, Moriyama M, Kogure H, Hirai-Yuki A, Okamoto H, Kanda T. Masitinib Inhibits Hepatitis A Virus Replication. Int J Mol Sci. 2023 Jun 3;24(11):9708. PMID: 37298659

新たな抗ウイルス剤の力で IRESをもつRNAウイルスを退治!



7日(金) 11:00
ACA-A

A型肝炎ウイルス(HAV)増殖抑制する
薬剤を開発したい

FDA-Approved Drugs(1134種)から
薬剤リポジショニングの手法で選択

HAV internal ribosomal entry site
(IRES)を標的とする薬剤開発

- キナーゼ阻害剤の一つが有効
- HAVのみならずIRESをもつRNA
ウイルスに有効な薬剤である可能性
- *in vitro*で効果を確認済

NUBIC

