

| | |
|---------|---|
| 氏 名 | 森 京 子 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 4495 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 2 4 年 3 月 2 3 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |

| | |
|-------------|--|
| 学 位 論 文 題 目 | Mechanism of action of ribavirin in a novel hepatitis C virus replication cell system (新しいC型肝炎ウイルス複製細胞システムを用いた リバビリンの作用機序の解析) |
|-------------|--|

| | |
|-------------|----------------------------|
| 論 文 審 査 委 員 | 教授 山田 雅夫 教授 山本 和秀 教授 草野 展周 |
|-------------|----------------------------|

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

リバビリンは C 型慢性肝炎の治療薬としてペグインターフェロン (IFN) との併用により汎用されているが、その作用機序は未だに解明されていない。今回、我々は新しいヒト肝癌細胞株 Li23 由来の全長 HCV RNA 複製細胞を用いた新しい薬剤評価システム (ORL8 と ORL11) を開発した。HuH-7 細胞株由来の OR6 と ORL8 や ORL11 薬剤評価システムを用いてリバビリンの抗 HCV 活性を評価したところ、OR6 での 50%有効濃度 (EC_{50}) は 100 μ M 以上であったのに対して、ORL8 と ORL11 での EC_{50} は、それぞれ 9 μ M と 16 μ M となり、治療中の患者における血中濃度 (10 μ M) と同程度であることが分かった。リバビリンの作用機序について解析した結果、IFN シグナル系や酸化ストレスへの影響がないこと、さらに複製過程の HCV RNA 内への変異誘導能もないことを明らかにし、リバビリンの抗 HCV 活性はリバビリンがイノシンーリン酸脱水素酵素を阻害することに起因していることを見出した。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、新しい C 型肝炎ウイルス (HCV) 複製細胞システムを用いて、C 型慢性肝炎治療にインターフェロン (IFN) との併用にて汎用されているリバビリンの作用機序を明らかにしたものである。本研究では、まず、新しいヒト肝癌細胞株 Li23 細胞由来の全長 HCV RNA 複製細胞を用いた新しい薬剤評価システム (ORL8 と ORL11 系) を開発している。この ORL8 と ORL11 系、HuH-7 細胞由来の OR6 系薬剤評価システムを用いて、リバビリンの抗 HCV 活性を評価したところ、従来の HuH-7 細胞由来 OR6 系では EC_{50} が 100 μ M 以上なのに対して、Li23 細胞由来 ORL8 と ORL11 系では EC_{50} が、それぞれ 9 μ M と 16 μ M と、治療中の患者の血中濃度相当で、抗 HCV 活性を示すことを明らかにした。さらに、この系を用いて、リバビリンの作用機序を解析した結果、従来指摘されていた、IFN シグナル系や酸化ストレスへの影響がないこと、複製過程の HCV RNA への変異誘導能もないことを明らかにし、リバビリンの抗 HCV 活性の作用機序は、リバビリンがイノシンーリン酸脱水素酵素を阻害することに起因していることを見いだした。

よって本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。