



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ  
文部科学記者会  
科学記者会

御中

平成29年7月21日  
岡山大学

### C型慢性肝炎治療薬リバビリンの 新たな機能の発見とその分子機序を解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍ウイルス学分野の佐藤伸哉助教、加藤宣之教授らの研究グループは、C型慢性肝炎治療薬の一つであるリバビリンが脂質生合成<sup>【用語1】</sup>を抑制するという新しい機能を発見し、さらにその分子機序について解明しました。本研究成果は7月13日、米国の肝臓学専門オンライン誌『*Hepatology Communications*』に掲載されました。

脂質生合成の亢進はC型肝炎ウイルス(HCV)の複製を高めるばかりでなく、C型慢性肝炎に伴う脂肪肝や肝がんの発症リスクを高めることから、リバビリンはこれらの病態発症を抑制する予防薬になることが期待されます。

#### <業績>

本学腫瘍ウイルス学分野の研究グループは、C型慢性肝炎治療薬の一つであるリバビリンの細胞内代謝経路への作用を解析。C型慢性肝炎治療薬の一つであるリバビリンが脂質生合成を抑制するという新しい機能を発見しました。

同分野研究室のこれまでの研究から、リバビリンの抗HCV活性は、リバビリンをモノリン酸化するアデノシンキナーゼ(ADK)の発現レベルによって規定されることが分かっていました。一方、ADKのノックアウトマウスは生後すぐ致死性の脂肪肝を発症することも報告されていました。これらの研究から、リバビリンには抗HCV活性の他に、脂質代謝経路に対する未知の作用があるのではないかと考え研究を開始しました。

そこで、まずADKを発現させた肝細胞株を作成し、それを用いてリバビリンの機能解析を行いました。その結果、リバビリンが脂質生合成に関与する遺伝子の発現レベルを低下させ、中性脂質の量も低下させることを見出しました。この現象の分子機序の解析を進めた結果、リバビリンによる細胞内GTP<sup>【用語2】</sup>の枯渇、それに引き続きAMPK関連キナーゼ<sup>【用語3】</sup>の一つであるMARK4による核内受容体RXR $\alpha$ の発現レベルの低下が起こり、最終的に脂質生合成が抑制されるという機序であることを明らかにしました(図1参照)。



## PRESS RELEASE

### <見込まれる成果>

脂質生合成の亢進は、HCV の増殖を高めるばかりでなく C 型慢性肝炎に伴う脂肪肝や肝がんの発症におけるリスクファクターです。現在、直接型抗ウイルス剤(Direct acting antivirals, DAAs)の開発により HCV の完全排除が可能になっています。それでもなお、HCV が排除された方からも一定の確率で肝がんが発症するという問題があります。脂質生合成に対する抑制機能を持つリバビリンは、HCV 排除後の肝がん予防、さらに最近増加傾向にある非ウイルス性の肝がん発症に対する予防薬として有用であると考えられます。

リバビリンは C 型慢性肝炎の治療薬として現在も有用です。しかし、一方で貧血などの副作用を伴うことも分かっています。今回、リバビリンによる脂質生合成の抑制に関わる宿主因子が明らかになったことから、そのような因子に作用する副作用の少ない肝がん予防薬の開発など今後の展開が期待されます。

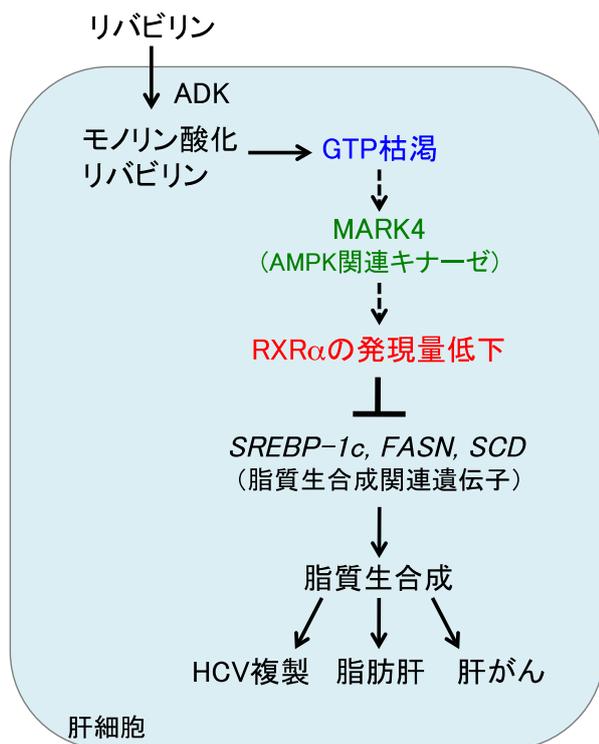


図 1. リバビリンによる脂質生合成に対する抑制機構

リバビリンにより GTP の枯渇と MARK4 キナーゼによる RXR $\alpha$  の発現レベルの低下が引き起こされ、最終的に脂質の生合成が抑制される。



## PRESS RELEASE

### <論文情報等>

論文名 : Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor  $\alpha$ .

掲載誌 : *Hepatology Communications*, 2017. doi: 10.1002/hep4.1065

著者 : Satoh S, Mori K, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N.

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の助成を受け実施しました。

### <補足・用語説明>

#### 1) 脂質生合成

トリグリセリド（中性脂肪）などの脂質が合成される細胞内の生化学的反応。

#### 2) GTP

グアノシン三リン酸(guanosine triphosphate)。RNA 合成やその他核酸の合成に用いられる。また、細胞内シグナル伝達やタンパク質の機能の調節に用いられる。

#### 3) AMPK 関連キナーゼ

アデノシン一リン酸(AMP)-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)と関連のあるリン酸化酵素。現在、20種類同定されており、さまざまな代謝反応などに関与していることが知られている。

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

腫瘍ウイルス学分野

助教 佐藤 伸哉

教授 加藤 宣之

(電話番号) 086-235-7390

(FAX 番号) 086-235-7392

(メール) [sisatoh@okayama-u.ac.jp](mailto:sisatoh@okayama-u.ac.jp)

[nkato@md.okayama-u.ac.jp](mailto:nkato@md.okayama-u.ac.jp)