

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 藤永 秀剛

本研究はC型肝炎ウイルス（HCV）感染に伴う脂質代謝異常や電子伝達系障害などの代謝障害に対する、コレステロール代謝異常治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬フルバスタチンの作用を明らかにするため、HCV コア蛋白発現マウス（CoreTg）と HCV レプリコン細胞を用いた検討であり、下記の結果を得ている。

1. CoreTg は脂肪肝を呈し、その組成は不飽和脂肪酸の比率が増加していることが知られている。フルバスタチンは、CoreTg の脂肪肝を有意に改善させた。また脂肪酸鎖の組成も、オレイン酸/ステアリン酸比、パルミトレイン酸/パルミチン酸比を有意に低下させ改善させた。
2. フルバスタチンはコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害する。今回の検討でも HMG-CoA 還元酵素の発現が抑制された。一方で、脂肪酸合成 (fatty acid synthase)、トリグリセライド合成 (diacylglycerol acyltransferase)、不飽和化 (stearoyl-CoA desaturase) など、CoreTg で亢進する各発現も抑制した。
3. CoreTg ではミトコンドリア障害、電子伝達系の機能低下が知られている。フルバスタチンは電子伝達系の複合体 I ~ IV の各構成蛋白 (NADH dehydrogenase [ubiquinone] alpha subcomplex, 9, ubiquinol-cytochrome c reductase, Rieske iron-sulfur polypeptide 1, cytochrome c oxidase 4 など) の発現を増強させた。
4. CoreTg ではミトコンドリア形態（電顕像、二重膜の不明瞭化、クリステ消失など）の傷害が知られている。CoreTg においてフルバスタチンはミトコンドリア形態を良好に保った。
5. ミトコンドリアの重要な構成脂質としてカルジオリピンが知られている。CoreTg ではカルジオリピンの合成系 (cardiolipin synthase)、リモデリング経路 (phospholipase A2, group 6) がフルバスタチンにより亢進し、組成変化が示唆された。
6. CoreTg では酸化ストレスが亢進しており、これに対応して抗酸化系システムの亢進も知られている。フルバスタチン投与により抗酸化系 (manganese superoxide dismutase, glutathione peroxidase 4) の亢進が見られなくなり、酸化ストレスの減弱が示唆された。
7. 対照群の通常マウスでは、フルバスタチン（臨床用量の 8~10 倍）により、むしろミトコンドリア形態悪化、カルジオリピン組成の悪化など、異なる結果が得られた。もともと代謝異常のある HCV 感染と非感染状態とではフルバスタチンの作用が異なる可能性が示唆された。

8. 上記 1~6 の改善効果は、ヒト肝癌由来の培養細胞系、HCV 感染モデルであるレプリコン細胞でも同様の変化が見られた。

以上、本論文は HCV 感染においてフルバスタチンが脂質代謝異常と電子伝達系障害を改善することを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、HCV 感染に対するフルバスタチンの代謝面での作用の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。