

論文審査の結果の要旨

胆汁酸トランスポーターNTCP/SLC10A1を標的とした

B型肝炎ウイルスの感染阻害薬開発と感染機構の解明

Elucidation of Molecular Mechanism of Hepatitis B Virus Infection
and Drug Discovery Targeting Bile Acid Transporter, NTCP/SLC10A1

論文提出者 深野 颯人 (Fukano, Kento)

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) は世界におよそ2億6千万人のキャリアが存在すると推定されており、その持続感染は慢性肝疾患の発症リスクを高める。現在、抗HBV薬としてインターフェロン類や逆転写酵素阻害剤が用いられているが、副作用や薬剤耐性ウイルスの出現が懸念されるのに加え、一度感染した細胞からHBVを完全排除することは非常に困難であるという問題を抱えている。それ故に、これまでとは異なる作用機序を有する新たな抗HBV治療薬の開発が望まれる現状にある。

近年、HBVの感染受容体が肝細胞特異的に発現する胆汁酸トランスポーター sodium taurocholate cotransporting polypeptide/solute carrier family 10 member A1 (NTCP/SLC10A1) であることが報告され、このトランスポーターを標的とした創薬研究及び感染機構の解析が活発に行われ始めた。本研究において申請者は、HBVの肝細胞への侵入過程を標的とした新たな特徴を持つ抗ウイルス薬のシーズを複数見出すとともに、それらの作用機序を解析することにより、これまで殆ど明らかにされていなかったHBV

侵入過程のメカニズムを解明する上で重要な知見を提供した。

本研究の成果は下記 3 項目に要約される。

1. 細胞培養系のスクリーニングにより、強い抗 HBV 活性を持つシクロスポリン誘導体 4 種を見出した。これまでに報告された NTCP を標的とする HBV 侵入阻害剤は、HBV 感染だけでなく NTCP 本来の機能である肝細胞への胆汁酸の取り込みも同時に阻害してしまうという問題点を有していた。しかし、本研究で見出された化合物のうちの 1 種は、NTCP に直接結合するが胆汁酸の取り込みを低下させないことから、副作用の少ない、特異的な HBV 侵入阻害を達成できる新規治療薬のシーズになることが期待される。
2. スループットの高い *in vitro* スクリーニング技術の RaPID (Random Peptide Integrated Discovery) システムを利用して、高多様性特殊環状ペプチドライブラリーから NTCP に高い結合親和性を示し、HBV 感染を強く阻害する環状ペプチド 3 種を見出した。これら 3 種の環状ペプチドは、何れも NTCP の胆汁酸取り込みに全く影響を与えず、その一方で、既知の HBV 侵入阻害剤であるシクロスポリン A よりも活性が高く、本研究で調べた全ての HBV 遺伝子型、既存薬耐性 HBV の感染を阻害した。即ち、NTCP の胆汁酸取り込み機能とウイルス受容体機能とを分離し得る抗 HBV 薬候補を初めて見出すことに成功した。
3. HBV の細胞内部への内在化を阻害する初めての例としてトログリタゾンを見出した。その阻害機序として、本化合物は NTCP の多量体化を阻害することを明らかにした。また NTCP 多量体化に関わる領域から成るペプチドも同様に HBV 侵入を阻害することを示した。この結果は、NTCP 多量体化が HBV 内在化を引き起こす可能性を示唆するとともに、多量体化の阻害による HBV 内在化の抑制という機構が、新たな創薬標的になり得ることを示したものである。

以上の研究成果は、B 型肝炎治療薬の新たな開発戦略に有用であるとともに、未だ不明な点を多く残す HBV の侵入メカニズムを解明する上で重要な知見を提供するものである。従って、本論文は博士(薬学)の学位の授与に十分値するものと認める。

平成 31 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

小笠原裕樹 印

副査 明治薬科大学 教授

杉田 隆 印

副査 明治薬科大学 教授

森田 雄二 印