



SRPKIN-1 as an inhibitor against hepatitis B virus blocking the viral particle formation and the early step of the viral infection

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-01-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Li, Xiaofang メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000066

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルス (HBV) のライフサイクルは、感染 (細胞への付着侵入、ヌクレオカプシドのアンコーティングおよび cccDNA 形成) と感染性粒子形成 (プレゲノム RNA とタンパク質翻訳、プレゲノム RNA のカプシドへのパッケージング、逆転写およびエンベロープ形成) に分けられる。抗 HBV 薬として逆転写酵素阻害剤が上市されているが、HBV を肝細胞から除去することは難しく、作用機序が異なる治療薬の開発が望まれている。そこで、ヌクレオカプシドの形成およびアンコーティングなどの複数のステップを制御するコアタンパク質 (HBc) をリン酸化するセリン-アルギニンプロテインキナーゼ (SRPK) に注目し、SRPK 阻害剤の抗 HBV 活性のメカニズムを解明することを目的とした。感染性粒子形成に対する SRPK 阻害剤の阻害メカニズムの解析のために、HBV ゲノムが導入されたヒト肝細胞 HuH-7 を用い、感染に対する SRPK 阻害剤の阻害メカニズムの解析のために、ヒト肝細胞腫 HepG2-NTCP 細胞 (HBV の受容体を発現) およびキメラマウスから単離したヒト肝細胞 PXB 細胞を用いた。HBc のリン酸化は液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) と無細胞翻訳実験で検討された。本研究は浜松医科大学組換え DNA 実験安全委員会の承認を得た (4-05, 4-09, 4-11)。

複数の SRPK 阻害剤の中で最も強い阻害活性を示した SRPKIN-1 は、プレゲノム RNA のカプシドへのパッケージングとヌクレオカプシドのエンベロープ形成を阻害することにより、感染性粒子形成を抑制した。さらに SRPKIN-1 は HepG2-NTCP 細胞、PXB 細胞や単回感染系において、ヌクレオカプシドのアンコーティングを阻害することにより、感染を早期段階で抑制した。HBc の C 末端領域の 4 つのセリン残基が SRPK によってリン酸化され、SRPKIN-1 によってそのリン酸化が阻害された。以上の結果から、SRPK 阻害剤は HBc のリン酸化を阻害することで、感染性粒子形成と感染を抑制することが示唆された。審査委員会では、SRPK 阻害剤の抗 HBV 活性の作用機序が、開発中の HBc 標的薬の作用機序 (HBc の集合化を阻害する) と異なることを示したこと、SRPK 阻害剤が HBV 治療の新たな選択肢として有望である可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 間賀田 泰寛

副査 中島 光子