



令和 4 年 4 月 4 日

B 型肝炎ウイルスの肝細胞感染に必要なキナーゼ KIF4 と その阻害剤を同定

～ 治療法の開発に向けてさらに研究が促進される ～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- B 型肝炎ウイルス (HBV) が感染する際に必要な NTCP (ヒト Na⁺/タウロコール酸共輸送ポリペプチド) を肝細胞表面に発現させるのに必要なキナーゼである KIF4 を発見した。
- この分子の働きがないと NTCP が細胞表面に移動することができなくなるためウイルスの感染ができなくなる。
- このキナーゼの働きを阻害する物質として核内受容体レチノイド X 受容体アゴニストである Bexarotene と Alitretinoin を同定した。
- これらの化合物をさらに B 型肝炎ウイルスの治療に最適化することにより B 型肝炎ウイルスに対する新たな治療薬の開発が期待される。

【概要】

広島大学自然科学研究支援開発センター 柘植雅貴講師、広島大学大学院医系科学研究科 茶山一彰医療イノベーション共同研究講座教授らは、国立感染症研究所などとの共同研究で B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する新たな治療薬のシーズを発見しました。HBV は DNA 型の肝炎ウイルスで、肝細胞の表面に存在する NTCP というポリペプチドをレセプターとして感染します。茶山共同研究講座教授らは様々なキナーゼの働きを抑制するスクリーニングを実施し、KIF4 というキナーゼが NTCP を肝細胞の表面に発現させるのに必要であることを同定しました。

さらに、このキナーゼの働きを抑制することができる核内受容体レチノイド X 受容体アゴニストである Bexarotene と Alitretinoin がウイルスの感染を阻害することを見出しました。これらの薬剤の類似化合物は B 型肝炎ウイルスの感染を予防することが明らかになったので、これらの化合物をさらに改良し、新しい B 型肝炎ウイルスの治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2022 年 3 月 21 日にウイルス学関連雑誌の最高峰の一つである「PLoS Pathogens」電子版に掲載されました。

【発表論文】

- 掲載誌 : PLoS Pathogens
- 論文タイトル : The kinesin KIF4 mediates HBV/HDV entry through the regulation of surface NTCP localization and can be targeted by RXR agonists in vitro.
- 著者名 : Sameh A Gad, Masaya Sugiyama, Masataka Tsuge, Kosho Wakae, Kento Fukano, Mizuki Oshima, Camille Sureau, Noriyuki Watanabe, Takanobu Kato, Asako Murayama, Yingfang Li, Ikuo Shoji, Kunitada Shimotohno, Kazuaki Chayama, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Tomoyoshi Nozaki, Hussein H Aly.
- DOI: 10.1371/journal.ppat.1009983

• URL :

<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009983>

【背景】

HBV の持続感染者は全世界で約 2 億 5 千万人、日本では 100 万人弱と推定されています。乳幼児期の感染では免疫系が未発達のため、多くが持続感染となり、10~20% の症例で B 型慢性肝炎に移行します。成人での初感染の多くは一過性感染で治癒しますが、少数は無症候性 HBV キャリア（保有者）や B 型慢性肝炎に移行します。B 型慢性肝炎では、肝機能の悪化・再燃を繰り返し、肝硬変、肝不全、肝癌に進行する危険率が高く、感染の予防対策や抗ウイルス薬の開発が極めて重要です。現在治療薬としてインターフェロン製剤や核酸アナログ製剤が使用されており、ウイルス増殖を抑え、肝疾患の進展を防ぐことが可能です。

しかし、治療を中止すると容易にウイルスの再増殖、肝炎の再燃がみられるため新しい治療の開発が急務となっています。

【研究成果の内容】

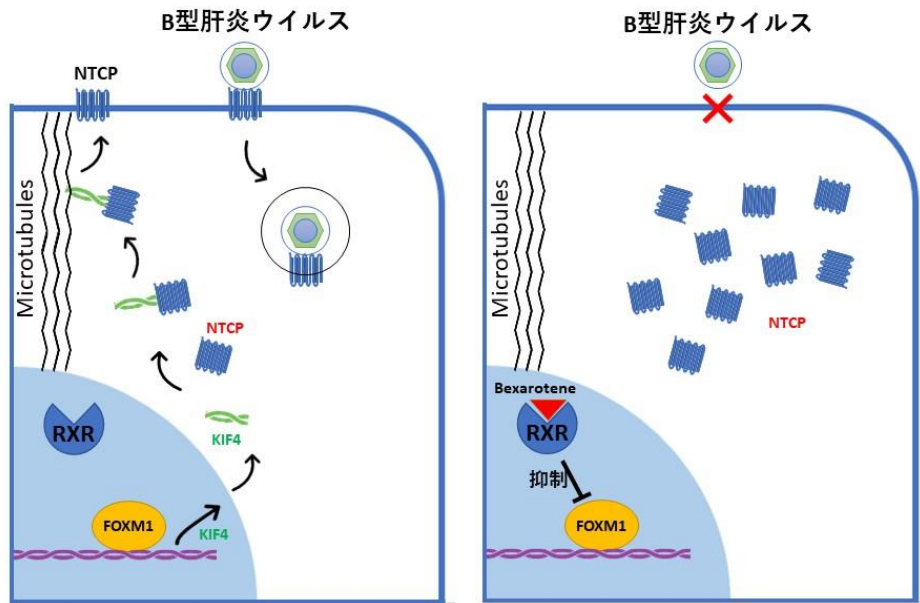
茶山共同研究講座教授らは KIF4 というキナーゼが HBV が肝細胞に侵入する際に必要とする NTCP を肝細胞の表面に発現させるのに必要であることを発見しました。さらに、このキナーゼの働きを抑制することができる核内受容体レチノイド X 受容体 (RXR) アゴニストである Bexarotene と Alitretinoin がウイルスの感染を阻害することを見出しました。

【今後の展開】

これらの薬剤の類似化合物は B 型肝炎ウイルスの感染を予防することが明らかになったので、これらの化合物をさらに改良し、新しい B 型肝炎ウイルスの治療薬の開発につながることを期待されます。

【図の説明】

(図 1) : KIF4 による NTCP の肝細胞表面への移行と RXR agonist によるその阻害
KIF4 は NTCP を微小管フィラメントに沿って細胞表面に誘導する(左)。KIF4 が存在しなくなると(右)NTCP は水先案内人を失ったかのように細胞表面に移行できなくなる。RXR agonist である Bexarotene は FOXM1 の働きを抑制することにより KIF4 の細胞内での発現を阻害し、このことにより NTCP の細胞表面への移行を阻止する。この状態では B 型肝炎ウイルスは NTCP を介して肝細胞内に取り込まれることができなくなり、感染が成立しなくなる。従って Bexarotene のような化合物は B 型肝炎ウイルスの感染を阻止する新たな治療薬となる可能性がある。



(図)Ntcpの細胞表面へのKIF4を介した移行とB型肝炎ウイルスの感染

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科 医療イノベーション共同研究講座

茶山 一彰

Tel : 082-257-2022

E-mail : chayama@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A 4版 3枚 (本票含む)