

令和 5 年 12 月 19 日

## SRPK 阻害剤が B 型肝炎ウイルス複製を抑制する分子機序を解明

### <研究成果のポイント>

- B 型肝炎ウイルス (HBV) の複製にタンパク質リン酸化酵素 SRPK が関与していると報告されていましたが、その分子機序は十分に解析されていませんでした。
- SRPK 阻害剤 SRPKIN-1 が HBV 感染性粒子形成過程および HBV 感染早期過程を抑制することを発見しました。
- SRPK は癌の進展にも働くと考えられており、SRPK 阻害剤には抗ウイルス効果のみならず抗ガン作用も期待されます。

※本研究成果は、国際学術誌「Antiviral Research」に日本時間 11 月 20 日に発表されました。

### <概要>

B 型肝炎ウイルス (HBV) 複製にはウイルス殻タンパク質 HBc のリン酸化が重要な役割を果たすと考えられておりましたが、その制御については十分に解明されていませんでした。浜松医科大学微生物学・免疫学講座 (鈴木哲朗教授) らの研究グループは SRPK 阻害剤 SRPKIN-1 が感染性 HBV 粒子形成過程および HBV 感染早期過程を阻害することを発見しました。また SRPKIN-1 が SRPK による HBc リン酸化を阻害することを明らかにしました。

本成果は 2023 年 11 月 20 日に Antiviral Research にオンライン掲載されました。

### <研究の背景>

世界中で 3 億 5000 万人以上が B 型肝炎ウイルス (HBV) に慢性的に感染しており、HBV 陽性者は肝細胞癌の発症リスクが高いことが知られています。現在用いられている HBV 治療薬では感染細胞から HBV を完全に根絶することができないため、新しい抗ウイルス薬の開発が求められています。HBV の生活環においてウイルス殻タンパク質 (HBc) のリン酸化動態は、ヌクレオカプシドの形成、細胞輸送、ウイルス侵入後の脱殻など複数のプロセス制御に関与していると考えられています。HBc タンパク質をリン酸化するセリン/スレオニンプロテインキナーゼとしては、PLK1、CDK2、PKC $\alpha$ 、SRPK などが報告されていますが、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤の抗 HBV 効果やその作用機序については、不明な点が多く残されています。

### <研究手法・成果>

1.05 倍長 HBV ゲノムを含むプラスミド (pHBV1.05) を導入したヒト肝癌細胞株 (HuH-7) を用いて、SRPK 阻害剤が感染性 HBV 粒子形成に与える影響を解析しました。また HBV 感染の初期段階を評価するために、ヒト肝癌細胞株 (HepG2-hNTCP) あるいはヒト肝細胞キメラマウスから単離した新鮮肝細胞 (PXB 細胞) に HBV を接種する系を用いました。SRPK 阻害剤の SPHINX31、SRPIN340 および SRPKIN-1 は、濃度依存的な抗 HBV 活性を示しました。最も強い阻害活性を示した SRPKIN-1 の HBV 複製過程への影響を詳細に解析したところ、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メントを阻害することにより、HBV 感染性粒子の形成を阻害することが示されました。またレポーターHBV や PXB 細胞を用いた感染実験によって SRPKIN-1 は HBV 感染早期過程も抑制することを明らかにしました。

コムギ胚芽無細胞タンパク質合成系と LC-MS/MS を用いた解析により、HBc の C 末端領域に

ある 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ることが明らかとなりました。

#### <今後の展開>

SRPKIN-1 などの SRPK 阻害剤は、従来の HBc 阻害剤とは作用機序が異なり、HBc のリン酸化に依存する粒子形成過程と感染早期過程の両方を阻害できる新規薬剤です。SRPK 阻害剤は、B 型肝炎治療の新たな選択肢として有望であるだけでなく、SRPK によるリン酸化が粒子形成に関与する他のウイルスの阻害剤としても開発できる可能性があります。

また SRPK1 は、がん細胞の増殖、アポトーシス抵抗性、遊走、血管新生などを促進することが報告されており、SRPK 阻害剤は抗がん剤としての開発が研究されています。

。HBV 関連肝細胞癌に対する有効な化学療法はまだ確立されておらず、SRPK 阻害剤は B 型慢性肝炎における抗ウイルス作用のみならず、HBV 陽性肝癌患者の治療選択肢としても有用であると考えられます。

#### <発表雑誌>

Antiviral Research (DOI: 10.1016/j.antiviral.2023.105756 )

#### <論文タイトル>

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

#### <著者>

李小芳、中島謙治、伊藤昌彦、松田麻未、千田剛士、関原和正、高橋宏隆、加藤孝宣、澤崎達也、鈴木哲朗

#### <研究グループ>

浜松医科大学微生物学・免疫学講座、内科学第二講座、地域医療支援学講座、国立感染症研究所ウイルス第二部、愛媛大学プロテオサイエンスセンター

#### <研究支援>

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) JP22fk0310506h0101、JP22fk0310521h0101、JP22fk0210110h0101、JP22ak0101165h0202、JP22fk0210086h0002、JP22fk0210090s0002、JP22fk0210066h0103、JP22fk0108123h0703、JP21fk0310103h0805、JP21fk0310104s0705、科研費 JP18H02661 (鈴木哲朗) の助成を受けたものです。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学

微生物学・免疫学講座教授 鈴木哲朗

Tel: 053-435-2336、FAX: 053-435-2337

E-mail: tesuzuki@hama-med.ac.jp

<参考図>

