

厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ
文部科学記者会、科学記者会
京都大学記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、
神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ
同時発表

2022年5月17日
横浜市立大学
国立感染症研究所
理化学研究所
京都大学
日本医療研究開発機構

B型肝炎ウイルスの受容体“胆汁酸輸送体”の 立体構造を解明

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 朴 三用教授、国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター 渡士幸一治療薬開発総括研究官、理化学研究所生命機能科学研究センター 白水美香子チームリーダー、京都大学 野村紀通准教授、延世大学 Lee Weontae 教授らの国際研究グループは共同研究により、長年謎とされてきた B 型肝炎ウイルス*¹ (hepatitis B virus :HBV) および D 型肝炎ウイルス*² (hepatitis D virus :HDV) の感染受容体である胆汁酸輸送体 NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide) /SLC10A1 (Solute Carrier family 10 member 1) の立体構造を世界で初めて明らかにしました。

この成果は、HBV/HDV の感染機構を詳細に理解することに役立つとともに、これらウイルスの感染予防や治療薬の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、「Nature」に掲載されました。(日本時間 2022 年 5 月 18 日午前 0 時)

研究成果のポイント

- B 型肝炎ウイルスの感染受容体である胆汁酸輸送体(NTCP)の立体構造解明に成功。
- B 型肝炎ウイルスの感染機構の解明とともに、治療薬の開発への貢献が期待される。

研究背景

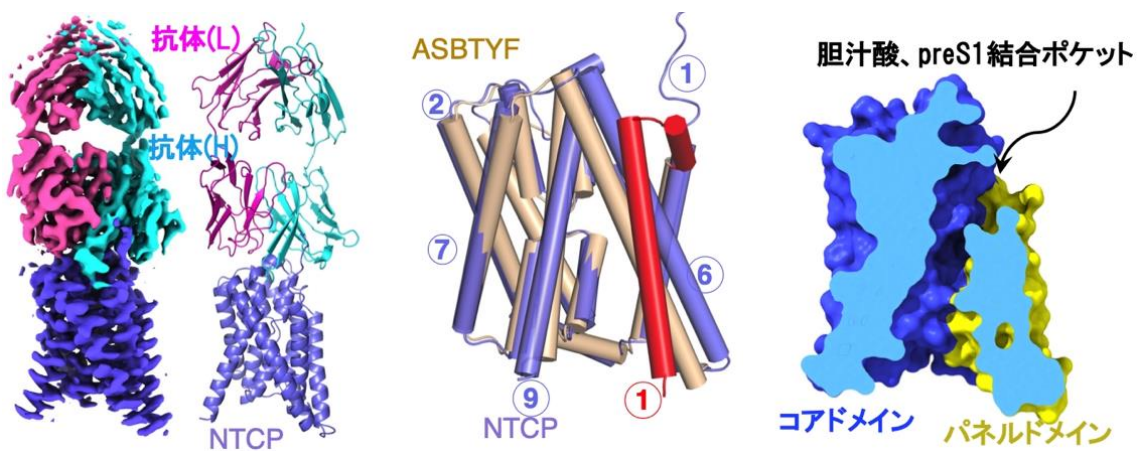
HBV の持続感染者は世界でおよそ 2 億 6 千万人、日本国内ではおよそ 100 万人にのぼると推計され、HBV 感染を原因とした肝がんなどの肝臓疾患の発症は、世界で毎年 80 万人以上の死亡要因となっていますが、現在 B 型慢性肝炎を完治できる薬はなく、HBV を体内から完全に排除する効果的な治療法の開発が求められています。

HBV/HDV エンベロープ*³ の L タンパク質の preS1*⁴ (N 末端領域) と肝細胞表面に存在する胆汁酸輸送体 (NTCP) が相互作用することによってウイルスが細胞内に侵入し、感染が成立するため、NTCP は抗 HBV/HDV 治療薬の重要な創薬の標的になっています。また、これまでに、preS1 の模倣合成ペプチド Myrcludex B*⁵ (商品名: Hepcludex) が、HBV と HDV の感染を効果的に阻害することが明らかにされています。

研究内容

本研究グループは、クライオ電子顕微鏡単粒子解析*⁶により抗体フラグメントが結合したHBV/HDV感染受容体NTCPの立体構造を明らかにしました(図1)。

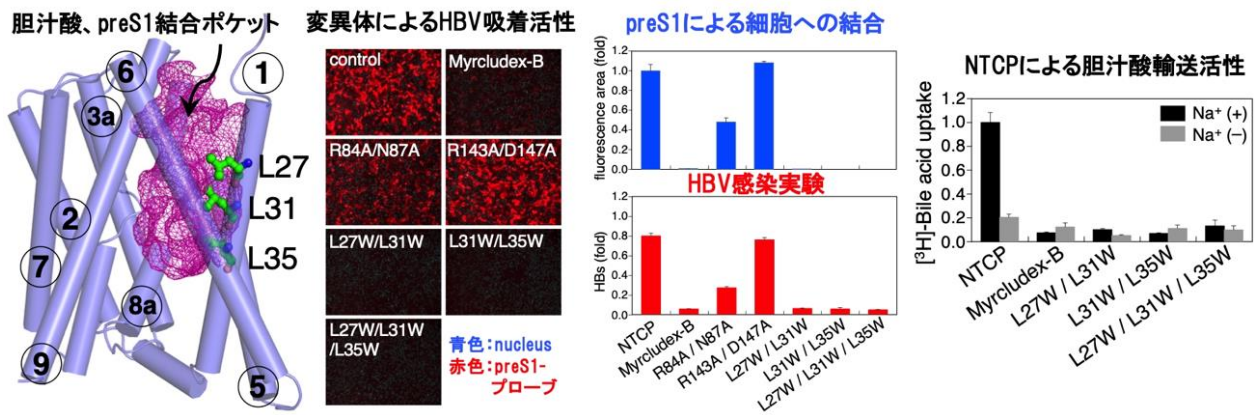
NTCPは9本の膜貫通 α ヘリックスからなり、これまでに明らかとなっていたバクテリアの胆汁酸輸送体ホモログ(ASBT/SLC10A2_{VF})*⁷の1本目の膜貫通ヘリックスに相当するヘリックスはありませんでした(図1)。NTCPの1、5、6番目の3本の膜貫通ヘリックスが「パネルドメイン」、残りの6本のヘリックスが「コアドメイン」を形成して、各ドメインの相対位置や向きが変化することによって細胞外側からの胆汁酸とナトリウムイオンの共輸送を実現していることが示唆されました。



(図1) クライオ電子顕微鏡によるHBV/HDV感染受容体NTCPの構造とバクテリアの胆汁酸輸送体ホモログ(ASBT_{VF})との構造を比較。ASBTは10回膜貫通 α ヘリックスを持つのに対し、NTCPは9本の膜貫通 α ヘリックスから成る。

立体構造情報をもとに行ったNTCPのアミノ酸置換点変異体解析により、細胞へのHBV感染や基質である胆汁酸の輸送に関わる部位を明らかにしました。その結果、preS1ペプチドとの相互作用には1番目の膜貫通ヘリックスのアミノ酸Leu27, Leu31, Leu35が関わり、また、胆汁酸の相互作用部位も同じであることを細胞のHBV感染および胆汁酸取込み実験で明らかにすることができました(図2)。

NTCPの立体構造と細胞実験から得られた詳細な相互作用情報は、今後の更なる感染機構の解明や立体構造をベースにした創薬開発に役立つものと期待されます。



(図2) NTCP 変異体の HBV preS1 結合活性、胆汁酸輸送活性、HBV 感染阻害活性を示す。27, 31, 35 番目のロイシンに点変異を導入することにより、NTCP の HBV preS1 吸着能、HBV 感染媒介能、胆汁酸輸送機能はいずれも消失した。

今後の展開

NTCP は抗 HDV 薬としてヨーロッパやロシアで認可された Myrcludex B の標的分子ですが、Myrcludex B は注射での投与に限られること、NTCP 本来の機能である胆汁酸の輸送を阻害してしまうことなどの課題があるため、更なる薬剤の開発が望まれています。過去にはインフルエンザ薬の開発において、標的タンパク質の立体構造解明で創薬が大きく加速しました。本研究で明らかになった NTCP の立体構造情報をもとに、副作用の少ない、新しい概念での薬剤の開発に繋げていきたいと考えています。

研究費

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 「肝炎等克服実用化研究事業」と武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル： Structural insights into the HBV receptor and bile acid transporter NTCP
 著者： Jae-Hyun Park, Masashi Iwamoto, Ji-Hye Yun, Tomomi Uchikubo-Kamo, Donghwan Son, Zeyu Jin, Hisashi Yoshida, Mio Ohki, Naito Ishimoto, Kenji Mizutani, Mizuki Oshima, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Mikako Shirouzu, Kehong Liu, Tomoko Uemura, Norimichi Nomura, So Iwata, Koichi Watashi, Jeremy R. H. Tame, Tomohiro Nishizawa, Weontae Lee, Sam-Yong Park
 掲載雑誌： Nature
 DOI： 10.1038/s41586-022-04857-0

用語説明

*1 B型肝炎ウイルス：血液や体液などを介して肝臓に感染するウイルス。感染したウイルスは肝炎を引き起こし、慢性化すると肝硬変や肝がんの原因となる。世界保健機関は、B型肝炎ウイルスの克服を世界の公衆衛生における重要課題として挙げている。

*2 D型肝炎ウイルス：B型肝炎ウイルスと共感染することによって、肝病態をさらに悪化させる。肝細胞で複製後、B型肝炎ウイルスエンベロープタンパク質を纏って子孫粒子を産生するため、外殻はB型肝炎ウイルスと同一であると考えられている。

*3 HBV/HDV エンベロープ：HBVの外殻を形成する脂質二重膜。ここにL,M,Sタンパク質が存在する。

*4 preS1：HBVタンパク質のひとつであるLタンパク質のN末端領域。そのうち2-48アミノ酸領域がNTCPと相互作用するとされる部位。

*5 Myrcludex B：preS1領域を模倣した薬剤。HBVおよびHDVが肝細胞に侵入するのを阻害するペプチド医薬品。HDVに対してはヨーロッパなどで条件付き製造販売承認されている。

*6 クライオ電子顕微鏡単粒子解析：クライオ電子顕微鏡を用いて極低温下でタンパク質などの生体高分子試料を撮影し、撮影画像を画像処理することで立体構造を再構成して生体高分子の立体構造を決定する手法。近年、電子顕微鏡本体、サンプルの作製技術、検出器、画像解析ソフトウェアなどの発展によりさまざまな生体高分子の立体構造解析が可能となった。

*7 ASBT：胆汁酸トランスポーターファミリーである Apical sodium dependent bile acid transporter (別名 SLC10A2) であり、NTCPと同じく SLC10 ファミリーに属するナトリウム共輸送トランスポーター。NTCPは肝細胞の基底膜に分布するのに対し、ASBTは回腸上皮細胞の管腔側細胞膜に発現する。バクテリアもこのタンパク質のホモログ(相同体)をもつ。