



Title	Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa
Author(s)	平野, 順紀
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76464
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	平野 順紀
論文題名 Title	Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa (C型肝炎ウイルス及び原虫類に有効なSPP阻害剤の解析)
論文内容の要旨	
【目 的(Purpose)】 C型肝炎ウイルス(HCV)は世界に7100万人の感染者が存在し、感染すると高率に慢性化し、やがては肝細胞癌を発症することが知られており、日本の肝癌による死因の約7割はHCV感染によるものである。HCVのウイルスタンパク質の1つであるコアタンパク質はHCV感染で惹起される肝細胞癌の責任タンパク質であると考えられている。これまでに、コアタンパク質の成熟化には宿主のプロテアーゼであるシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)による切断が必要であり、コアタンパク質のSPPによる切断はウイルスの感染性粒子形成や、コアタンパク質によって誘導される肝疾患の発症に関与することが知られている。したがって、本研究ではSPPを阻害できる低分子化合物を探索することを目的とした。さらに、SPP阻害剤の有用性を評価した。	
【方法ならびに成績(Methods/Results)】 SPP阻害剤の候補として、SPPと相溶性が高いことが報告されているガンマセクレターゼを阻害する化合物についてSPPに対する阻害効果を検討した。その結果、SPPに阻害効果を示す化合物としてYO-01027を同定した。同定したYO-01027の抗HCV活性について、様々な遺伝子型のHCVに対する効果と、阻害剤存在下での耐性ウイルスの出現の可能性について検討した。YO-01027の処理により全ての遺伝子型のHCVコアタンパク質の成熟が阻害されること、HCVのウイルスタンパク質を標的した既存の抗HCV薬とは異なり、YO-01027存在下ではHCVを20回継代しても耐性ウイルスは出現しないことを明らかにした。次に、SPPの3次元立体構造を <i>in silico</i> で構築し、SPPと阻害剤のドッキングシミュレーションを行うことで、分子レベルでの薬剤の相互作用部位を探索した。次に、シミュレーションで化合物との相互作用に重要であることが示唆されたSPPのアミノ酸残基に変異を導入し、これらのSPP変異体に対するSPP阻害剤の作用を検討し、SPPの223番目のバリンと、258番目のフェニルアラニンがSPP阻害剤との相互作用に重要であることを明らかにした。SPPはこれまでHCVだけでなく、マラリア原虫に代表される原虫類の増殖に必須であることが報告されていたため、YO-01027がトキソプラズマ原虫及びマラリア原虫に有効であるかについても検討を行った。YO-01027はマラリア原虫からクローニングしたマラリアSPPに対しても阻害効果があることを見出した。また、YO-01027はマラリア原虫やトキソプラズマの増殖が抑制できることを明らかにした。	
【総 括(Conclusion)】 ウイルスタンパク質を標的とする既存の抗HCV薬とは異なり、SPPの阻害剤はHCVの増殖に必要な宿主因子を標的とすることで、耐性ウイルスを出現させることなく、広範な遺伝子型のHCVに対して抗ウイルス活性が期待できる。また、ガンマセクレターゼ阻害剤は古くから臨床試験が行われており、第3相試験に到達した化合物もある。したがって、YO-01027をリード化合物とした相互作用部位の情報に基づき、SPPに対して特異的な阻害剤を開発することで、薬剤耐性ウイルスの出現しない、広範な遺伝子型のHCV感染に適応可能な新薬を創生することが期待できると考えられる。また、本研究ではSPP阻害剤がHCVだけでなく、マラリア原虫及びトキソプラズマ原虫の増殖を抑制できることを明らかにした。SPPの阻害剤を開発することにより、ウイルス感染症以外の広範な感染症にも対応可能であることが予想される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 平野 順紀	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 副 査 大阪大学教授 副 査 大阪大学教授 岡本 徹 塩田 孝次 上田 啓次
	論文審査の結果の要旨 C型肝炎ウイルス (HCV) は高率に持続感染し、肝硬変や肝臓の発症を誘導することが知られている。HCV治療薬として従来使用されているDirect acting antivirals (DAAs)により、多くの患者でHCVの排除が可能となった。一方で、DAAはウイルス蛋白質を標的とするため耐性ウイルスの出現が報告されており、一部の患者では依然ウイルス排除ができないのが現状である。本論文では、HCVの増殖に必須のシグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) を標的とする新規の低分子化合物を見出し、このSPP阻害剤が耐性ウイルスを出現させることなく、広範な遺伝子型のHCVに対して抗ウイルス活性を示すことを明らかにした。さらに<i>in silico</i>においてSPPの3次元立体構造を構築し、SPP阻害剤との相互作用様式のシミュレーションを行い、SPP阻害剤との相互作用に重要なSPPのアミノ酸配列を決定した。また、SPPがマラリア原虫の生存に必須であるという他のグループの研究を参考に、マラリア原虫由来のSPPに対しても本論文で同定したSPP阻害剤が相互作用できることを見出し、トキソプラズマやマラリア原虫の増殖もSPP阻害剤で抑制できることを明らかにした。以上の研究成果は、これまでに使用されているDAAに耐性を持つウイルスに対して効果があり、広範な遺伝子型のHCVに対して増殖抑制効果のあるSPP阻害剤を発見したものであり、さらに、慢性C型肝炎だけでなく原虫感染症にも効果のある新薬の創生に繋がる独創的な研究であると考えられる。このため、本論文は学位の授与に値すると考えられる。