

ウイルス生活環 標的薬剤	機序 / 標的
①	感染阻害 / hNTCP
②	DNA 修復阻害 / rcDNA-cccDNA 変換
③	cccDNA 鎮静化および除去
④	ウイルス mRNA 転写阻害および直接除去
⑤	コア粒子形成阻害
⑥	逆転写酵素阻害 / DNA 合成
⑦	分泌阻害 / 感染性粒子・HBs 抗原

宿主免疫 標的薬剤	機序 / 標的
1	自然免疫系 / IFN およびサイトカイン
2	自然免疫系 / パターン認識受容体
3	自然免疫系 / アポトーシス阻害蛋白阻害薬
4	獲得免疫系 / キメラ抗原受容体改変 T 細胞
5	獲得免疫系 / 免疫チェックポイント阻害薬
6	獲得免疫系 / CD39・CD79 阻害薬
7	治療ワクチン

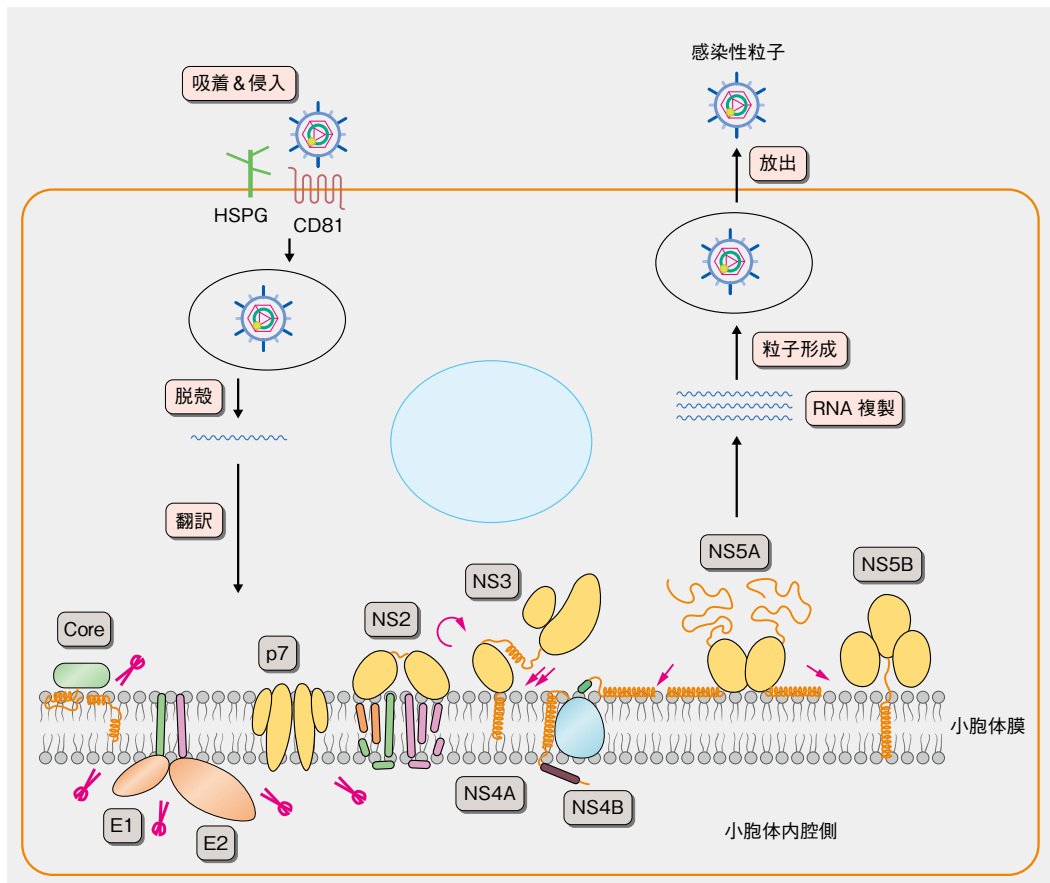
### ① HBV の生活環および薬剤開発標的

細胞表面の受容体への吸着から侵入、脱殻、核内での DNA 修復、cccDNA 形成、転写、細胞質における翻訳、コア粒子形成、逆転写・DNA 合成、ウイルス粒子形成から放出の過程を示した。ウイルス生活環を標的とした薬剤開発を図中の丸数字で示し表にした。宿主免疫標的薬剤を表にした。

HBV は肝細胞表面上に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカン (heparan sulfate proteo-glycan : HSPG) に吸着後、肝細胞内に侵入する際にナトリウム依存性胆汁酸輸送担体 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide : NTCP) を受容体の 1 つとして利用している。細胞内に侵入すると、HBV 粒子は細胞質内で脱殻し、コア粒子の形態で核内へ移行する。核内でコア粒子が分解された後、放出されたウイルスゲノム (relaxed circular DNA : rcDNA) の一本鎖部分が修復され、完全二本鎖となる。この完全二本鎖 DNA は、超らせん構造を有する閉鎖環状 DNA (covalently closed circular DNA : cccDNA) と呼ばれ、さらにヌクレオソームに結合し、ミニクロモソームが形成される。この cccDNA/ミニクロモソームは非常に安定で、感染肝細胞内で潜在化し HBV 持続感染化の基盤となる。cccDNA のマイナス鎖を鋳型として、宿主の RNA ポリメラーゼ II の働きにより、3 種類の膜蛋白 (L 蛋白, M 蛋白, S 蛋白) をコードする 2 本の preS/S mRNA, HBx 蛋白をコードする X mRNA, さらにウイルスゲノム全長より長い 3.5 kb のプレゲノム RNA およびプレコア mRNA が合成される。この 3.5 kb の RNA は、HBc 抗原, HBe 抗原, DNA ポリメラーゼの mRNA としての働きとともに、プレゲノム RNA として逆転写酵素の鋳型となって、ゲノム複製中間体の役割をもつ。HBc 抗原は、RNA 結合能を有しており、コア蛋白としてコア粒子を形成する際にプレゲノム RNA をとり込む。コア粒子内でプレゲノム RNA と DNA ポリメラーゼにより、マイナス鎖 DNA が合成される。鋳型として使用されたプレゲノム RNA はポリメラーゼがもつ RNaseH の働きにより分解される。その後、マイナス鎖 DNA を鋳型として、プラス鎖 DNA が合成される。DNA 合成過程でコア粒子は、HBs 抗原と会合して覆われるのだが、その際に DNA 合成が停止し、不完全二本鎖 DNA となる。HBV の DNA ポリメラーゼは、二本鎖 DNA を合成するため RNA と DNA の両者を鋳型として使用するのだが、その認識・スイッチ機構は明らかとなっていない。感染性粒子 (Dane 粒子) は細胞外へ放出されるが、コア粒子の一部は核内へ移行し、cccDNA へとリサイクルされる。

HBV に限らず、ヘルペスウイルスやポリオーマウイルスといった潜伏持続感染型 DNA ウイルスに対する根治的治療法開発のため、ウイルスゲノム DNA のミニクロモソーム化の選択的阻害薬開発が行われている。

(Morikawa K, et al : Viral life cycle of hepatitis B virus : host factors and druggable targets. *Hepatology Res* 2016 ; 46 : 871 を参考に作成.)

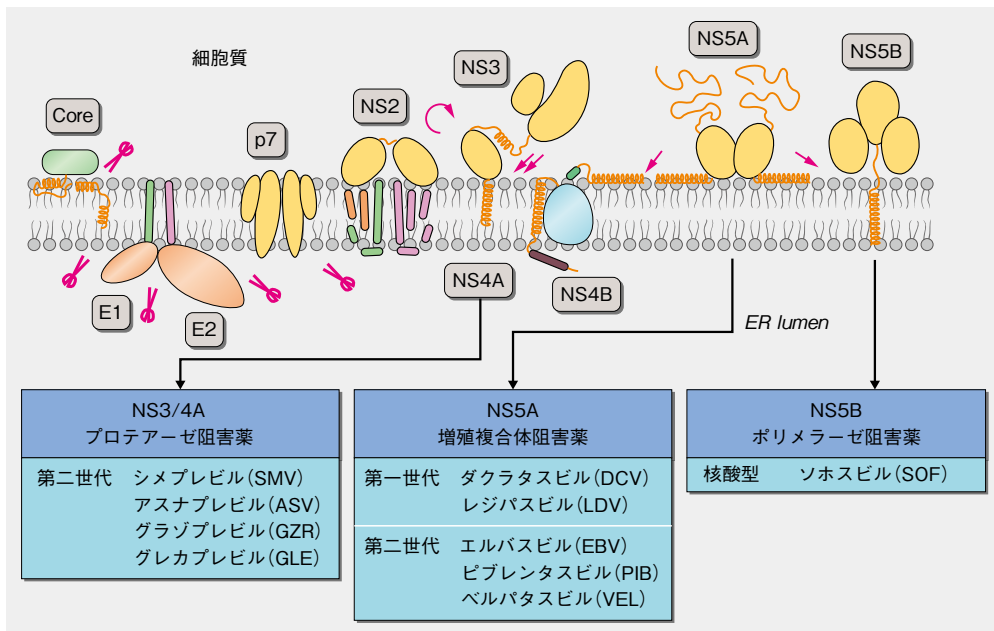


## ② HCV の生活環

細胞表面の受容体への吸着から侵入，脱殻，ウイルスゲノムの放出，細胞質における翻訳，RNA複製，ウイルス粒子形成から放出の過程を示した。

HCVは、肝細胞表面のHSPGに吸着した後、数種類の感染受容体を介して細胞内にエンドサイトーシスにより侵入する。早期エンドソームから後期エンドソームへと移行する過程において、低pHの条件下で膜蛋白が構造変化し、エンドソーム膜と融合し、ウイルスゲノムを細胞質内へと放出する。このゲノムRNAを直接mRNAとして巨大な前駆体蛋白が翻訳される。宿主のプロテアーゼやウイルスのプロテアーゼにより、10種類のウイルス蛋白へと切断される。コア蛋白とE1、E2の膜蛋白は、構造蛋白としてウイルス粒子を形成する。ウイルス粒子に含まれない非構造蛋白(NS)は、ウイルスの複製に関与する。p7は、ウイルス粒子の放出に関与すると報告されている。NS2は、プロテアーゼ活性を有しており、NS2とNS3間を切断する。さらにNS2は、ウイルス粒子の放出への関与が報告されている。NS3は、プロテアーゼ活性とRNAヘリカーゼ活性を有しており、NS4Aと共働して、NS3以降のNS蛋白間を切断し、RNA複製にも関与している。NS4B蛋白は、ウイルス複製複合体の足場形成に重要な役割をしている。NS5Aはリン酸化蛋白であり、さまざまな宿主因子と相互作用し、ウイルスゲノムの複製複合体形成に関与している。NS5Bは、RNA依存的RNAポリメラーゼ活性を有している。RNAポリメラーゼにより複製されたウイルスゲノムが、コア蛋白よりなるコア粒子にとり込まれ、膜蛋白を覆って小胞体内腔へ出芽し、Golgi体を経て、リボ蛋白分泌経路を利用して細胞外へと放出される。この際にウイルス粒子は、アポリボ蛋白や超低密度リボ蛋白(VLDL)をまったりリボ粒子として存在していることが判明している。

(Moradpour D, et al : Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 453 を参考に作成.)



④ C型肝炎ウイルス蛋白と直接作用型抗ウイルス薬 (DAA)

コア蛋白, エンベロープ蛋白 E1 および E2 が構造蛋白に, p7 以降が非構造蛋白 (NS) として分類される. 2018 年 3 月末時点でのわが国で承認された DAA およびその標的 HCV 蛋白を図示した.

(Moradpour D, et al : Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 453 を参考に作成.)

(森川賢一, 坂本直哉)