

令和7年12月18日

各報道機関文教担当記者 様

Netrin-1 が B 型肝炎ウイルスの感染を抑制する機序を解明

金沢大学医薬保健研究域保健学系の本多政夫教授、金沢大学医薬保健学総合研究科保健学専攻博士後期課程3年の王穎、医薬保健研究域保健学系の村居和寿助教、医薬保健研究域医学系の山下太郎教授らの研究グループは、**宿主因子ネトリン1 (Netrin-1 (※1)) が B 型肝炎ウイルス (HBV (※2)) の感染を抑制する機序を解明**しました。

2022年のWHOの統計によると、HBV持続感染者は世界で約2.5億人とされ、新規感染者は年間120万人、死亡者は年間110万人であり、ほとんどが肝硬変や肝がんによる死亡とされています。現行の治療法では、HBVを完全に排除することは極めて困難です。

本研究では、従来、神経細胞のガイダンス分子として知られてきたタンパク質「Netrin-1」が、肝細胞へのHBV感染を阻害する新たな機能を持つことを明らかにしました。

これまで、本研究グループは血管内皮リパーゼ (LIPG (※3)) が HBV の細胞侵入を促進する宿主因子であることを報告しており、その後の研究で Netrin-1 が LIPG と相互作用し、組換え Netrin-1 が HBV 感染を抑制することを見出しました。

今回の解析では、Netrin-1 が HBV 感染過程において果たす役割を詳細に検証しました。その結果、Netrin-1 は HBV の細胞内侵入 (エントリー) 過程の異なる2つの段階を独立して阻害することが分かりました。一つは、ウイルスの細胞表面への付着を助ける LIPG を阻害する経路、もう一つは、ウイルスの細胞内取り込みに必須である上皮成長因子受容体 (EGFR (※4)) を阻害する経路です。

つまり、Netrin-1 は、ウイルスの付着と細胞内取り込みの2段階のステップを阻害することで、HBV感染を効果的に抑制していることが示されました。

これらの知見は、Netrin-1 の新たな抗ウイルス作用を明らかにしたものであり、将来 B 型肝炎の新規治療薬の開発に活用されることが期待されます。

本研究成果は、2025年12月17日14時(米国東海岸標準時間)に米国科学誌『*PLOS Pathogens*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

B型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染は肝硬変や肝がんを引き起こし、世界的な公衆衛生上の脅威となっています。HBVの肝細胞への侵入過程の研究は、新規感染を予防するだけでなく、持続感染状態における新たに再生した肝細胞への感染を防ぐ意味においても極めて重要な意義を持っています。

HBVは、肝細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカン（HSPGs（※5）：ウイルスの一時的な付着部位となる糖鎖分子）に付着した後、主要受容体であるナトリウムタウロコール酸共輸送ポリペプチド（NTCP（※6）：ウイルスの細胞内取り込みに必須の受容体）と特異的に結合して細胞内に取り込まれます。しかし、それらの過程はさまざまな宿主因子によって調節されています。本研究グループは以前、脂肪分解酵素LIPGがHBV侵入を促進することを報告し、LIPG相互作用タンパク質としてNetrin-1を同定しました。Netrin-1は軸索誘導や免疫制御に関与する分泌タンパク質であり、関連ペプチドがHBV感染阻害作用を示すことを報告していますが、その詳しい機序は不明でした。本研究では、HBVの肝細胞への付着およびその後の取り込みにおけるNetrin-1の役割を詳細に解析し、LIPGとの新規関連性を明らかにしました。

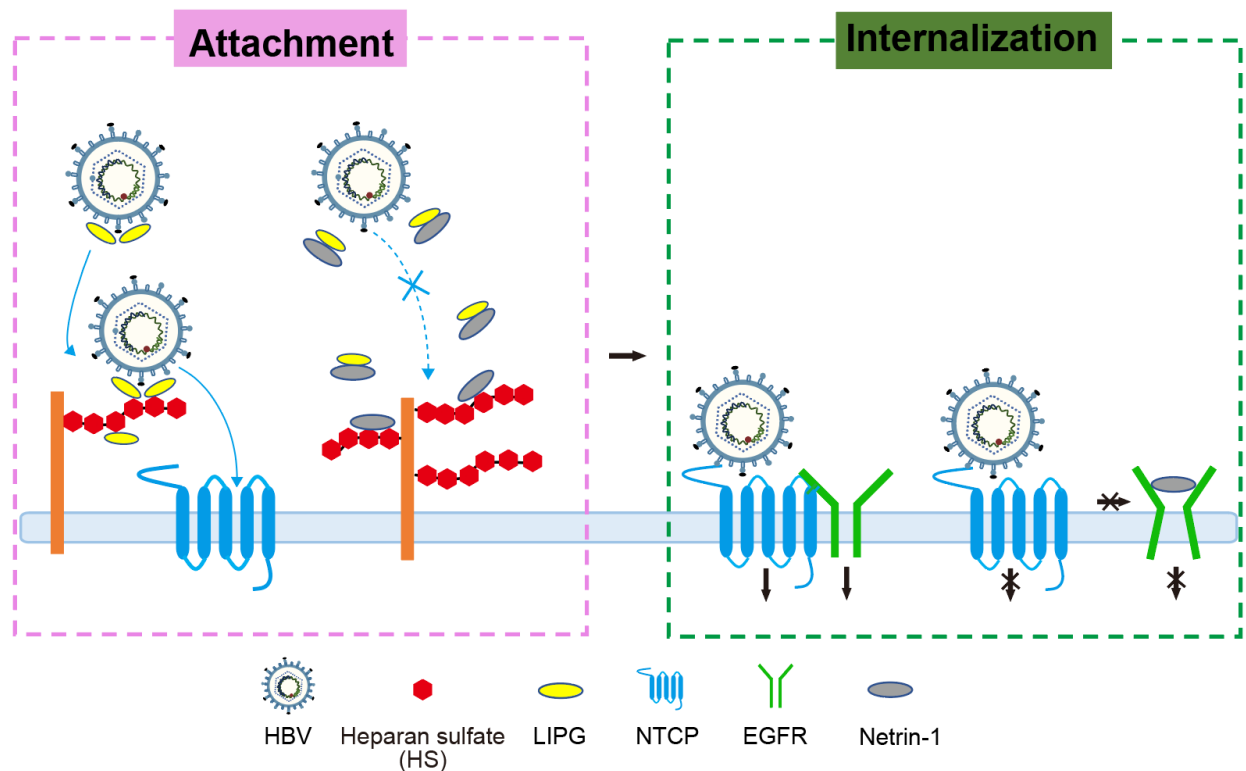
【研究成果の概要】

本研究では、Netrin-1がHBVの侵入過程において果たす機能を詳細に解析しました。その結果、Netrin-1は2つの異なるHBVエントリーを阻害することが明らかになりました。一つは、ウイルスの細胞表面への付着を促進するLIPGを阻害する経路、もう一つは、HBVの細胞内取り込みに必須であるEGFR（上皮成長因子受容体）を阻害する経路です。Netrin-1はこれら両段階を阻害することで、HBV感染が効果的に抑制されます。

【今後の展開】

本研究により、Netrin-1がHBVの侵入過程を多段階で制御する新たな仕組みが明らかとなり、これに基づく新規のHBV侵入阻害薬の開発や、B型肝炎に対する新たな診断・治療法の創出が期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 肝炎等克服緊急対策研究事業（B型肝炎創薬実用化等研究事業）の支援を受けて実施されました。



[本研究の概念図]

Netrin-1 は、LIPG を介した肝細胞への付着と EGFR による細胞内取り込みの双方を抑えて、HBV の侵入を阻止する

【掲載論文】

雑誌名 : *PLOS Pathogens*

論文名 : Netrin-1 inhibits the attachment and internalization of hepatitis B virus for hepatocyte infection

(Netrin-1 は B 型肝炎ウイルスの肝細胞への感染におけるウイルスの付着および内在化を阻害する)

著者名 : Ying Wang^{1,#}, Kazuhisa Murai^{1,#}, Atsuya Ishida¹, Narumi Kawasaki¹, Kazuyuki Kuroki², Ying-Yi Li², Yuga Sato¹, Yutaro Miura¹, Kureha Takara¹, Lianghao Kong¹, Tetsuro Shimakami², Kouki Nio², Yuichiro Higuchi³, Hiroshi Suemizu³, Satoru Ito⁴, Hiroshi Yanagawa⁴, Shuichi Kaneko², Taro Yamashita², and Masao Honda^{1,2,*}

[#]These authors contributed equally: Ying Wang and Kazuhisa Murai

*Corresponding author

(王穎^{1,#}、村居和寿^{1,#}、石田敦也¹、川崎成美¹、黒木和之²、李影奕²、佐藤悠雅¹、三浦悠太郎¹、高良紅羽¹、孔梁好¹、島上哲朗²、丹尾幸樹²、樋口裕一郎³、末水洋志³、伊藤哲⁴、柳川弘志⁴、金子周一²、山下太郎²、本多政夫^{1,2,*}) (#は共同筆頭著者、*は責任著者)

所属：

1 Department of Clinical Laboratory Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa, Japan

2 Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa, Japan

3 Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan

4 Purotech Bio Inc., Kanagawa, Japan

掲載日時：2025年12月17日にオンライン版に掲載

DOI：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013776>

【用語解説】

※1 ネットリン1 (Netrin-1)

神経系の軸索誘導因子として知られる分泌タンパク質。近年、免疫制御や炎症、感染症に關与する多面的な生理作用が報告されている。

※2 B型肝炎ウイルス (HBV : Hepatitis B Virus)

B型肝炎を引き起こすウイルスで、主に肝細胞に感染する。感染後、ウイルスゲノムDNAは核内でcccDNAと呼ばれる安定な構造に修復され、エピソームに存在し、持続感染する。肝硬変や肝がんの原因となる。

※3 血管内皮リパーゼ (LIPG : Endothelial Lipase)

エンドセリンリパーゼとも呼ぶ。血管内皮を中心に発現するリパーゼで、リン脂質代謝に關与する酵素。近年、HBV感染を促進する新規宿主因子として本研究グループが同定した。LIPGはHSPGsとNTCPの間の橋渡しを行い、HBVの細胞表面への安定した付着を促進する。

※4 上皮成長因子受容体 (EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor)

細胞表面の受容体型チロシンキナーゼで、細胞増殖・分化に關わる。最近の研究によりHBVの細胞内取り込み (internalization) を促進する補助因子として機能することが明らかになった。ウイルスのエンドサイトーシスを駆動する。

※5 ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPGs : Heparan Sulfate Proteoglycans)

肝細胞表面に広く存在する糖鎖複合体で、HBV が最初に細胞へ接触する際の「初期付着因子」として働く。HSPGs へウイルスが結合することで、次の本格的な受容体である NTCP へと誘導される。

※6 ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP : Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide)

肝細胞に特異的に存在する胆汁酸トランスポーターで、HBV の主要受容体。HBsAg の PreS1 領域が NTCP に結合することで HBV が細胞内に侵入する。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

本多 政夫 (ほんだ まさお)

TEL : 076-265-2601

E-mail : mhonda@m-kanazawa.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部保健学支援課企画総務係

青野 真琴 (あおの まこと)

TEL : 076-265-2511

E-mail : t-hsomu@adm.kanazawa-u.ac.jp