

第 12 回湯河原ウイルス学キャンプ聴講録

若手講演「C 型肝炎ウイルスの感染指向性に関する検討」

講師：福原 崇介 先生（大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野）

「C 型肝炎ウイルスの感染指向性に関する検討」を拝聴して

国立感染症研究所エイズ研究センター

関 紗由里

<概要>

C 型肝炎ウイルス (HCV) はフラビウイルス科ヘパシウイルス属に分類され、慢性肝炎から肝硬変、最終的には肝細胞癌を引き起こす 1 本鎖 RNA ウイルスである。HCV は肝臓に強い親和性を示す。

ウイルス RNA の翻訳や複製には肝臓特異的なマイクロ RNA である miR-122 が、粒子産生には Apolipoprotein B (ApoB) や ApoE が関与することが報告されている。HCV 培養細胞感染系を用いて、その分子機構を解析した。

・細胞の miR-122 発現量と HCV 増殖

HCV 培養細胞感染系としては、様々な肝臓系細胞株の中でも miR-122 の発現量が最も高い(他の細胞の 10 倍以上)ヒト肝癌由来 Huh7 細胞の培養細胞感染系が使用され、他の肝臓系細胞株では感染性が著しく損なわれる。新たな HCV 感染モデルを得るために数種の肝臓系細胞株に miR-122 を持続発現させると、Hep3B 細胞が Huh7 細胞と同等の感染性を有するようになった。非肝臓系細胞でも miR-122 を持続発現させると HCV RNA の複製は認められるようになるが、上清中への感染性粒子の産生は認められなかった。一方で、miR-122 ノックアウト Huh7 細胞でも感染はわずかながら起きる。miR-122 ノックアウト Huh7 細胞で継代を繰り返したウイルスは miR-122 のない環境に適応し、HCV-RNA 5'UTR の 2 か所の miR-122 結合部位の境目に変異を認め (G28A)、非肝臓系細胞での増殖性を獲得した。このような非肝臓系細胞における HCV 感受性の評価は、HCV 患者で悪性リンパ腫や自己免疫性疾患などの肝外病変が引き起こされるメカニズムの解明につながる可能性がある。

・Apolipoprotein と HCV 増殖

siRNA スクリーニングなどの結果から、これまでに脂質代謝系の ApoB や ApoE が HCV 粒子産生に重要であることは明らかにされていた。Huh7 細胞の ApoE 欠損では 1/5 程度の粒子産生の抑制が認められたが、ApoB と ApoE のダブルノックアウト細胞では 1/100 程度となり、ApoB と ApoE が相補的な役割を持つと考えられた。さらに、ApoA や ApoC の発現により HCV の粒子産生効率は回復し、293T 細胞に ApoE のみ

ならず ApoA や ApoC を発現させると HCV 粒子が産生された。Apolipoprotein は HCV 粒子が ER に出芽したところで作用し粒子を成熟させていると考えられ、ApoA、ApoB、ApoC、ApoE にあつてその他の Apolipoprotein にはない両親媒性ヘリックスが重要である可能性がある。ApoB と ApoE のダブルノックアウト細胞を用いて、HCV 粒子産生を回復できる新たな分泌蛋白質を探索すると、骨髄や血球特異的に発現している hCAP-18/CAMP (Cathelicidin antimicrobial peptide) が同定され、HCV の非肝細胞における増殖に関与している可能性が示唆された。

<感想>

HCV の組織指向性がレセプターなどよりも細胞の発現するマイクロ RNA やタンパク質によって決定され、肝臓系細胞との関係が一見浅い組織の病変を説明しうることに納得した。進化の過程で増殖できる環境が極めて限定されるウイルスがあえて選択された様が興味深かった。