

## C型肝炎の発症機序と HCV 持続感染

*Immunopathogenesis of hepatitis C and mechanism of HCV persistence*

特集

広石 和正\* 渡邊 豪紀 井廻 道夫\*\*  
 HIROISHI Kazumasa WATANABE Hideki IMAWARI Michio

## 肝臓の臨床最前線

Key words 細胞障害性 T 細胞 / ヘルパー T 細胞 / 調節性 T 細胞 / ナチュラルキラー細胞 / サイトカイン

一般に肝炎ウイルスによる肝細胞障害は、ウイルス自身が直接肝細胞を障害するというよりも、患者自身の細胞障害性 T 細胞 (CTL) などの免疫細胞がウイルス感染肝細胞を排除するために肝細胞を破壊する、という免疫応答の結果生じるとされている。肝炎ウイルス由来のペプチドを特異的に認識する CTL はウイルス肝炎患者の肝臓内や末梢血中に少なからず存在していることが以前から報告されているが、これら肝炎ウイルス特異的 CTL はウイルス感染を終息させようとする生体防御にかかわる一方で、肝細胞を破壊して肝炎の慢性化や重症化にも関連していると考えられる。

HCV 感染の持続化の機序については、HCV に対して生体の免疫機構に欠陥があることや、HCV 自身が免疫逃避を起こす蛋白を産生していることなどが報告されている。また、小児や若年者では HCV 排除率が高く、逆に移植後の免疫抑制状態やアルコールなどにより免疫機構に異常がみられる状態では排除率は低下することがこれまでに知られてきており、患者の免疫応答の強さがウイルス肝炎の転帰を大きく左右すると考えられる。したがって、ウイルス肝炎に対する生体の免疫応答を観察し、ウイルス肝炎の発症機序やウイルスの生体免疫応答からの逃避機構を詳細に検討することは、ウイルスの排除や肝炎の終息を目的とした治療法の確立、さらにはウイルス感染の予防法の開発に大きな意味をもつ。

本稿では、これまでに免疫学的に解明、報告されている HCV に対する生体の免疫応答を中心に、C型肝炎における肝障害の発症機序や、HCV の生体免疫からの逃避機構などにつき述べる。

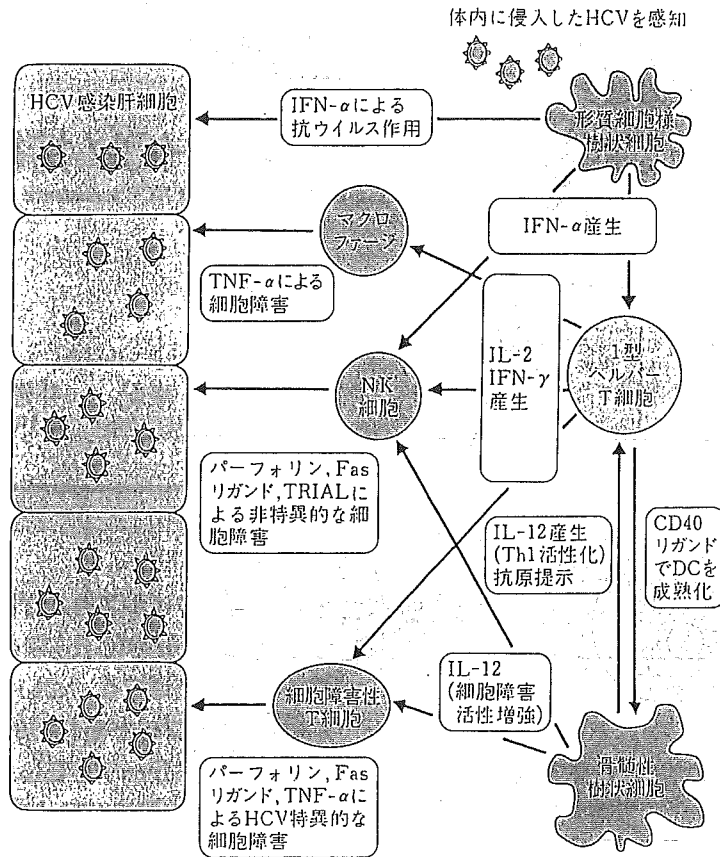


図1 HCV感染における生体の細胞性免疫応答

## I. HCV 感染に対する免疫応答

### 1. 非特異的免疫応答

HCV 感染後、まず生体内では、他のウイルス感染と共通する非特異的応答が生じる(図1)。HCV 感染初期は、HCV に感染した肝細胞や感染を認知した形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell)などから産生されるインターフェロン(interferon ; IFN)- $\alpha/\beta$ (I型IFN)によりウイルスの増殖抑制が試みられる。I型IFNは2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素などを誘導しHCVの増殖を抑制するほか、樹状細胞など抗原提示細胞においてヒト白血球抗原(human leukocyte antigen ; HLA) Class I分子の表出を増強させる作用や、ナチュラルキラー(natural killer

;NK)細胞、CTLなどの免疫細胞を活性化させる作用などの免疫応答増強作用を有する。IFN- $\alpha$ により活性化したNK細胞はHCVに感染した肝細胞を認識し障害を起こす。肝細胞が障害を受けることにより刺激を受けた骨髄系樹状細胞(myeloid dendritic cell)は、NK細胞や、NK細胞とT細胞の両者の性質を持ち肝臓に多く存在するNKT細胞を活性化し、それらの細胞はIFN- $\gamma$ を多量に分泌する。さらに、IFN- $\gamma$ はマクロファージの活性化を増強し、局所の炎症反応を増強する。

### 2. HCV 特異的細胞性免疫応答

HCV 感染において、上記の非特異的免疫応答により肝炎ウイルスが十分に生体から排除できない場合、特異的免疫応答が誘導されさらなるウイルスの排除が試みられる。

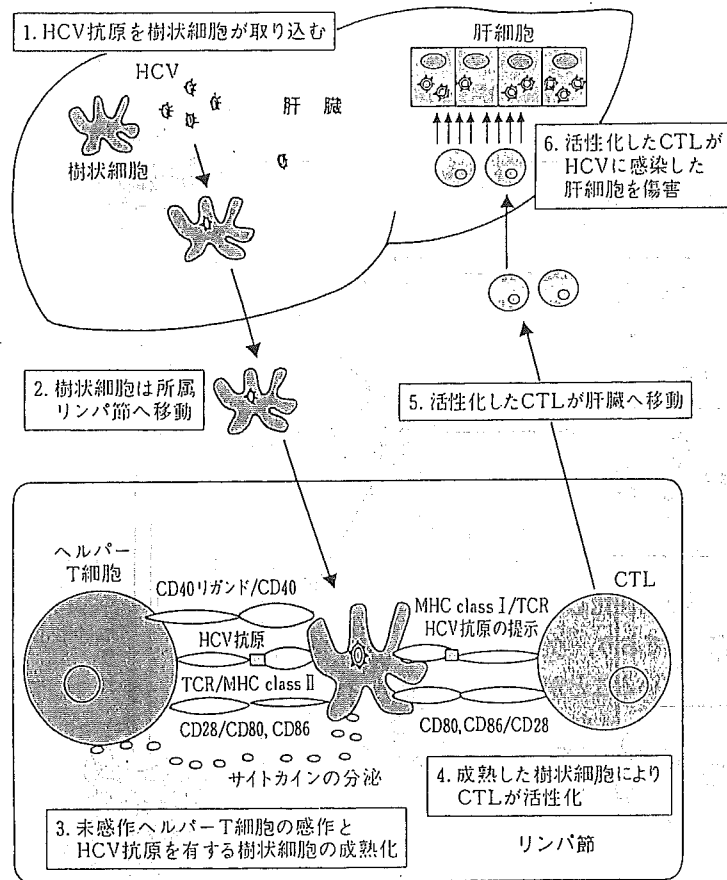


図2 HCV 特異的細胞障害性 T 細胞の誘導  
 CTL；細胞障害性 T 細胞，TCR；T 細胞レセプター，MHC；major histocompatibility complex

1 型ヘルパー T 細胞 (type I helper T ; Th1) は、ウイルス特異的 CTL や NK 細胞などの細胞性免疫の誘導や活性化に重要な役割を担う。骨髄系樹状細胞は、肝内で死滅したウイルス感染肝細胞などから HCV 抗原を取り込むと所属リンパ節に遊走する。リンパ節で表面に共刺激分子などの発現を増強させて成熟した樹状細胞となり、T 細胞を活性化する。樹状細胞は、表面の HLA class II 分子上に提示された HCV 抗原を認識する未感作ヘルパー T 細胞 (helper T ; Th) を刺激し活性化させる。それにより活性化した Th 細胞は、CD40リガンドを表出し、さらにサイトカインを分泌することで樹状細胞をさらに成熟化、活性化させる。主に骨髄系樹状細胞が産生するイン

ターロイキン (interleukin ; IL)-12は、感作された Th 細胞を Th1細胞に分化、誘導し、その後 Th1細胞は IL-2や IFN- $\gamma$ を産生して CTL や NK 細胞を刺激し、活性化や増殖を促す。それらにより未感作 CTL は樹状細胞が提示する HCV 抗原を認識し、初めて感作される。感作し活性化された HCV 特異的 CTL はリンパ節を離れ末梢に到達して、HCV に感染した細胞の表面にある HLA class I 分子上に提示された HCV 抗原を認識し、感染細胞の細胞死を誘導することによりウイルスを排除する (図2)。

HCV 感染で CTL 応答がウイルスの増殖を抑制していることが示唆されており、初感染時におけるウイルス排除にはウイルス特異的 CTL の存在

が重要であると報告されている。HCV を排除した症例では、排除後35年という長期間にわたりHCV に対するCD4<sup>+</sup>やCD8<sup>+</sup>T細胞の応答が認められることも報告されている<sup>1)</sup>。このように、肝炎ウイルス感染時に適度な細胞性免疫応答が生じた場合には、ウイルスは完全に排除される。しかし、HCV 感染では生体での免疫応答が一般に弱いため、HCV による急性肝炎では肝障害の程度が軽く、感染が持続化しやすいと考えられている。それに対して、非常に強い免疫応答が誘導されると、劇症肝炎などの重症な肝障害を引き起こす可能性がある。このように、HCV 量とHCV 特異的CTL 活性のバランスによりさまざまな程度の肝障害が起こりうると考えられる。

また、C型慢性肝炎で活性化したウイルス特異的CTLは肝臓に集積しており、ウイルスの増殖抑制と肝障害に関与していることが報告されている。また、HCV 量の少ないC型慢性肝炎患者では末梢血中にもHCV 特異的CTLが検出され、多量のウイルスがT細胞を抑制あるいは消費しているものと考えられている<sup>2)</sup>。C型肝炎治療症例はTh1優位であるといわれているが、近年、C型肝炎の治療に用いられているリバビリン(商品名レボートル<sup>®</sup>)は、患者の免疫応答をTh2からTh1優位に変化させることが、抗ウイルス効果の一つの機序と考えられている。

## II. CTLのHCV感染肝細胞に対する障害機序

成熟した樹状細胞により刺激を受け活性化したウイルス特異的CTLは表面のT細胞受容体により、ウイルス感染細胞の表面に存在するHLA class I分子とその上に提示されている8から11個のアミノ酸よりなるウイルス抗原ペプチドを認識し、細胞表面に孔を形成するパーフォリンや、細胞をアポトーシスに陥らせる蛋白分解酵素グランザイムを、標的であるウイルス感染細胞に放出して細胞死を引き起こす。さらに、活性化した

CTLはFasリガンドやtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ の発現も増強し標的細胞の障害に携わる。パーフォリンはほとんどすべての細胞に細胞障害活性を示すが、FasリガンドやTNF- $\alpha$ はそれらの受容体を持ち感受性がある細胞のみに効力を発揮する。正常の肝細胞はFasリガンドやTNF- $\alpha$ に対して抵抗性を示すが、一方、肝炎患者の肝組織中の炎症が強い部位では肝細胞のFas抗原やTNF受容体の発現が増強しており、FasリガンドやTNF- $\alpha$ に対しての感受性も高まっていることが考えられる。Fas系やTNF- $\alpha$ を介した細胞障害活性はパーフォリンと比較すると細胞障害効率は低いものの、活性化したCTLはこれらの系を介して感受性が高まったウイルス非感染細胞をも障害すると考えられる(図3)<sup>3)</sup>。

## III. HCVのアミノ酸変異による生体免疫機構からの逃避

HCVは、自らのアミノ酸に変異を起こさせやすいRNAポリメラーゼの作用や高い複製能により、生体内にさまざまなタイプのHCVが存在するというクアシスピーシスを形成し、宿主の免疫監視機構からの逃避を試みている。抗体結合部やT細胞が認識する抗原エピートプのアミノ酸を変異させることにより、抗体がウイルス自体に結合できなくなることで、HCV特異的CTLが感染細胞を認識できないようにすること、CTLにトレランスを誘導すること、あるいは未感作CTLを感作させにくくすることなどにより、生体の免疫応答から逃れていることが想定されている。さらに、クアシスピーシスは多様な細胞への感染を可能にすることや薬剤耐性の獲得にも影響を及ぼすと考えられる。

### 1. 液性免疫からの逃避

一般に、ウイルス特異的中和抗体は体液中のウイルスの排除に作用するが、HCVの初感染から十分な中和抗体が産生されるまでには時間がかか

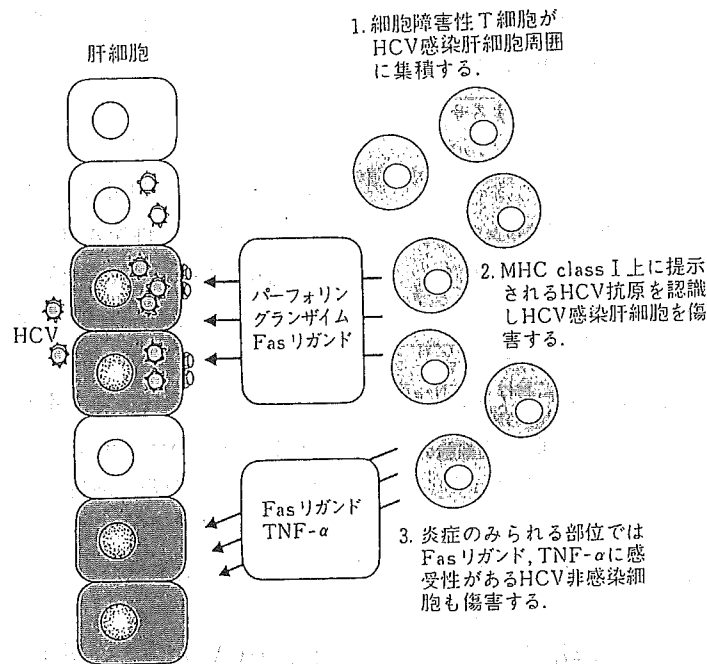


図3 HCV 特異的細胞障害性 T 細胞による肝細胞傷害

ることから、HCV 中和抗体はウイルス初感染におけるウイルス排除というより、二次感染の予防に関与していると考えられている。HCV E2領域の hypervariable region 1 (HVR1) のアミノ酸変異はきわめて多様であり、生体で産生される中和抗体による認識から逃れて持続感染に寄与しているとされている。しかし一方、チンパンジーでの HCV 感染実験では、HVR1 に変異はみられずに持続感染に発展しているとの報告もあり、E2領域の変異が感染の持続化に大きな役割を果たしているかを疑問視する意見もある。

## 2. 細胞性免疫からの逃避

HLA class I あるいは class II 拘束性 T 細胞のエピトープの変異は、HCV 感染肝細胞の排除を妨げることにより感染の持続化に寄与する可能性がある。これまでの研究では、感染 HCV のクローニングにより、CD8<sup>+</sup> CTL の認識を妨げるアミノ酸変異が認められている。また、HLA-DRB1 拘束性で NS3由来のペプチドを認識する Th1 タイプの T 細胞に対し、このエピトープ内の1つ

のアミノ酸に変異が起こると、分泌するサイトカインが Th1 タイプから Th2 タイプに変化したことが報告された<sup>4)</sup>。

一方、HCV 感染に対する初期の CTL 応答は多様であり、一つのエピトープの変異のみで持続化は説明できないとの指摘もある。エスケープミュータントは持続感染の原因というより、持続感染の結果を見ている可能性も否定できない。

## IV. HCV 感染による免疫細胞の機能抑制

抗 HCV 抗体は感染後 2~4 ヶ月間もの間出現せず、さらに抗体が現れても HCV 感染は持続し肝炎は進行する。また、細胞性免疫においても、急性期には多様な T 細胞応答が認められるが、慢性化するとその応答は劇的に減弱してしまう。肝内には多数の HCV 特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞が存在してはいるものの、HCV を排除できない。さらに、C 型慢性肝炎患者には B 型肝炎ウイルスや細菌感染などの合併も多く、以前から生体での免疫力の低下が想定されてきた。近年、HCV 自体が能

表1 HCV持続感染におけるHCV蛋白の作用

免疫細胞	作用	参考文献
NK細胞	CD81と結合しNK細胞の機能を抑制	Tseng CT, J Exp Med 195: 43, 2002
T細胞	アミノ酸変異により分泌するサイトカインがTh1からTh2に変化 C型肝炎患者の末梢リンパ球でCD3ζ鎖の発現が低下 C型肝炎患者の肝浸潤リンパ球でT細胞レセプターδ鎖の発現が低下 IL-2の欠乏によりCTLのエフェクター機能が低下	Wang JH, Hum Immunol 64: 662, 2003 Maki A, Hepatol Res 27: 272, 2003 Leroy V, Hepatology 38: 829, 2003 Francavilla V, Eur J Immunol 34: 427, 2004
B細胞	B細胞にもCD81分子が発現	Zuckerman E, J Virol 77: 10432, 2003
樹状細胞	アロT細胞刺激能の低下 形質細胞様樹状細胞におけるIFN-α産生能の低下 HCV E1蛋白が樹状細胞の成熟化を抑制 HCV CoreとNS3蛋白が樹状細胞の分化とアロ刺激能を抑制 MIC A/B発現の抑制 C型肝炎患者の樹状細胞にHCVが増殖 チンパンジーのHCV感染実験では樹状細胞の機能低下は認められない	Bain C, Gastroenterology 120: 512, 2001 Goutagny N, J Infect Dis 189: 1646, 2004 Sarobe P, J Virol 77: 10862, 2003 Dolganic A, J Immunol 170: 561, 2003 Jinushi M, J Immunol 171: 5423, 2003 Goutagny N, J Infect Dis 187: 1951, 2003 Larsson M, J Virol 78: 6151, 2004
調節性T細胞	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> 細胞が肝炎の持続化に関与 C型肝炎患者の末梢血からHCV Core蛋白特異的調節性T細胞を分離 C型肝炎患者の肝内に調節性T細胞が存在し、CTLの機能を抑制 NS4蛋白は健常者の末梢単核球からIL-10の産生を促進	Sugimoto K, Hepatology 38: 1437, 2003 MacDonald AJ, J Infect Dis 185: 720, 2002 Accapezzato D, J Clin Invest 113: 963, 2004 Brady MT, Eur J Immunol 33: 3448, 2003
その他	Jak-STAT系の抑制 Fasを介したアポトーシスを抑制 MHC class I分子の発現抑制 MHC class I分子の発現増強	Blindenbacher A, Gastroenterology 124: 1465, 2003 Moorman JP, Virology 312: 320, 2003 Konan KV, J Virol 77: 7843, 2003 Herzer K, J Virol 77: 8299, 2003

動的に生体の免疫機構を抑制している可能性が考えられており、それを示唆する報告が多数なされるようになった。HCV感染による免疫細胞の機能抑制を表1に示す。

### 1. 自然免疫に対する抑制

HCVのE2タンパクは細胞表面上のCD81と高い親和性を持ち、CD81はHCVが細胞感染する際の受容体となりうると考えられている。HCVのE2タンパクはNK細胞上に発現するCD81と結合し、直接NK細胞の機能を低下させる作用があることが報告された<sup>5)</sup>。NK細胞はIFN治療一週間後には肝内への浸潤が観察されるが、治療有効群と治療不応群との間でNK細胞の細胞障害活性は異なり、IFN治療の有効性を予知する指標とな

るとされている。このことから、NK細胞を中心とした自然免疫系もHCV排除には重要な役割を果たすと考えられるが、HCVが直接NK細胞の活性を抑制することは感染の持続化に対し大きな意味を持つ。また、HCVコア蛋白はp53依存性にtransporter associated with antigen processing 1(TAP1)の発現を増強することで、MHC class I発現を増強するとも報告されている。この中で筆者らはMHC class Iの発現増強は、NK細胞のHCV感染肝細胞に対する細胞障害活性を低下させ感染の持続化に寄与すると推論している。

### 2. 液性免疫に対する抑制

C型肝炎患者の末梢リンパ球は、CD81分子が

強発現しており、HCVが感染しやすい状態になっていることが考えられ、感染を介して抗体産生などに影響を及ぼしている可能性がある。また、他の感染実験でも、中和抗体の抗体価は低く再感染を防止することはできなかったため、B細胞応答もHCVにより抑制されていることが想定されている。

### 3. T細胞に対する抑制

HCV特異的CTLのエフェクターとしての機能は明らかに低下している。C型慢性肝炎患者の末梢リンパ球においてはCD3と鎖の発現が、また肝浸潤リンパ球においてはT細胞レセプター $\delta$ 鎖やCD56の発現が低下していることが報告されている。また、HBV特異的CTLに比しHCV特異的CTLは明らかにパーフォリンの発現量が少なく、これは機能低下を示す一つの例とされているが、このような免疫細胞自体の機能低下もC型肝炎の持続化に関与することが想定されている。また、C型急性肝炎時にはCCR7<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞(メモリー・エフェクター細胞)は細胞障害活性が低下しているが、これにIL-2を加えると完全にエフェクター機能を有する細胞になることから、T細胞が活性化する際のIL-2の欠乏がCTLの機能低下主な原因であるとの報告もある<sup>6)</sup>。循環しているコア蛋白がIL-2産生のシグナル伝達の抑制に関与していることも想定されている。

C型慢性肝炎患者において、HCV特異的CD4<sup>+</sup>T細胞の存在は認められるものの抗原特異的な増殖能は抑制され、さらに抗原刺激に特異的なIL-10やTGF- $\beta$ 産生も有意に認められており、HCV持続感染の一因となりうる。

また、HCV感染肝細胞より遊離し末梢血中に存在するHCVコア蛋白は、T細胞のgClqRと結合することで、T細胞の増殖や活性、IFN- $\gamma$ 産生能を阻害することが報告された。HCVコア蛋白は血中にナノグラムの単位で存在しており、gClqRと結合するには十分量と考えられるが、肝組織内ではさらに高濃度のコア蛋白が存在

していると想定され、肝浸潤リンパ球に少なからず影響を与えていると推測される。

HCV NS4A/B蛋白は、細胞内で小胞体からゴルジ体への輸送を妨げることにより、major histocompatibility complex (MHC) class I分子の細胞上への発現を抑制することが報告された<sup>7)</sup>。

これにより、HCV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞がHCV感染肝細胞を認識しにくくなり、HCVの感染持続化に繋がることも考えられる。

さらに、肝臓には類洞内皮細胞やKupffer細胞といった免疫に関与する細胞が存在するが、それらは成熟した樹状細胞とは異なり、ウイルス抗原は提示するもののCD80やCD86といった共刺激分子に乏しいためT細胞を十分に刺激できないばかりか、かえって免疫寛容を誘導してしまうことも考えられている<sup>8)</sup>。

### 4. 樹状細胞に対する抑制作用

樹状細胞は免疫を誘導するうえで、重要な役割を担っている。C型慢性肝炎患者においては、樹状細胞のallogeneicのT細胞を刺激する能力が低下していることや、形質細胞様樹状細胞の減少によりインターフェロン $\alpha$ 産生が低下していること、さらに、HCVコアとE1蛋白は樹状細胞の成熟化を抑制することでT細胞刺激能を減弱させていたことがこれまでに指摘されている。また、Jinushiらは、IFN- $\alpha$ 刺激後に樹状細胞は、その表面にMHC class I-related chain A and B (MICA/B)を発現させNK細胞を活性化することに着目し、C型慢性肝炎患者においてNK細胞が有効に活性化できないのは、type I IFNによるIL-15産生能が低下しており、MICA/B発現の増強が抑制されていることが原因であると報告している<sup>9)</sup>。

HCVはE2蛋白が樹状細胞上に発現するDC-SIGNに結合することより樹状細胞にも感染することや、soluble E2蛋白も樹状細胞と結合が可能であることも報告され、それらにより樹状細胞は機能低下に陥る可能性も考えられている。

一方、チンパンジーへの感染実験では、樹状細胞の機能低下は認められないとする結果や、C型慢性肝炎患者の検討で樹状細胞の成熟化やアロ刺激能は正常であることも報告されており、樹状細胞のC型肝炎への関与は今後さらなる検討が必要である。

#### 5. HCV 蛋白による細胞に対するその他の影響

HCV トランスジェニックマウスの系で、HCV 蛋白がインターフェロンによりもたらされる細胞内伝達シグナル(Jak-STAT系)を抑制することが示唆され、これがインターフェロン不応性の一因となることが想定されている<sup>10)</sup>。また、HCV 蛋白は感染した肝細胞のFasを介したアポトーシスを抑制しており、これも持続感染を誘導するのに重要であると指摘している。一方、HCV コア蛋白はJurkat細胞に対しFasを介したアポトーシスの経路を活性化させるとの報告もある<sup>11)</sup>。細胞内コア蛋白は、TNFレセプターの細胞内ドメイン(TNFRI)あるいはFasと結合し、細胞にアポトーシスを誘導することが証明され、肝細胞やリンパ球のアポトーシスに関与する可能性も考えられている。

#### V. HCV 特異的調節性 T 細胞の関与

生体の免疫応答を抑制する要因の一つとして、抗原を特異的に認識してIL-10やTGF- $\beta$ を産生する調節性 T 細胞(Tr)が注目されている。C型慢性肝炎患者においては、Tr細胞と考えられるCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞のfrequencyが高く、この細胞集団は直接 T 細胞の機能を抑制し、これがHCV特異的細胞性免疫の質的、量的な抑制を引き起こして、肝炎の持続化に寄与していると想定されている<sup>12)</sup>。HCV コア蛋白に特異的なTr細胞がC型慢性肝炎の末梢血から分離誘導され、この細胞が産生するIL-10がHCV感染の持続化に関与すると報告された<sup>13)</sup>。また、C型肝炎患者の肝内にはIL-10を産生するHCV特異的CCR7<sup>-</sup>

CD8<sup>+</sup>調節性 T 細胞が存在し、肝内に多数集積しているHCV特異的CCR7<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>メモリー T 細胞の機能を抑制することも報告された<sup>14)</sup>。さらに、HCV NS4蛋白は、C型肝炎患者のみならず、健常者の末梢単核球からもIL-10の産生を促しIL-12の分泌を抑制させ、さらに樹状細胞の分化成熟化を抑制するとの報告もあり、細胞性免疫の活性化抑制の一つの機序として興味深い<sup>15)</sup>。

以上のようにTr細胞のHCV感染持続化への関与が強く示唆されているが、まだ不明な点も多くさらなる検討が必要である。

#### VI. その他の HCV 持続感染の機序

非構造タンパク領域であるNS5AのC末端側に存在する40個のアミノ酸からなる部分(IFN-sensitivity determining region)の変異は、IFNにより誘導され抗ウイルス効果を発揮するプロテインキナーゼと結合しその活性化を阻害することによりIFN治療抵抗性を得るとされている。また、HCV NS3/4のセリンプロテアーゼは、細胞が抗ウイルス効果を発揮するうえで重要なinterferon regulatory factor-3を抑制するといわれている。また、分子レベルではウイルスが感染細胞に、ウイルス遺伝子発現抑制、抗原のプロセッシング抑制といった影響を与えていることも想定されている。

#### おわりに

肝炎動物モデルやの臨床検体の解析などにより、ウイルス肝炎における免疫応答が長年にわたり研究されてきた。肝細胞障害にはCTLを中心とした細胞性免疫応答の関与が明らかになり、その障害機序や生体免疫応答の抑制機序も徐々に解明されてきている。免疫応答を適切にコントロールすることは肝炎ウイルス排除あるいは肝炎の鎮静化に重要であるが、これから解明していかなければならない問題も多々ある。これらの問題点を



生体免疫反応のみならず、ウイルス側からも詳細に解明していくことで、将来、肝炎ウイルスを完全に生体から排除できる治療法の開発が可能にな

ると考えられる。今後のウイルス学、免疫学のさらなる発展を期待する。

#### 文 献

- 1) Wertheimer AM, Miner C, Lewinsohn DM, et al : Novel CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell determinants within the NS3 protein in subjects with spontaneously resolved HCV infection. *Hepatology* 37 (3) : 577-589, 2003.
- 2) Hiroishi K, Kita H, Kojima M, et al : Cytotoxic T lymphocyte response and viral load in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 25 (3) : 705-712, 1997.
- 3) Ando K, Hiroishi K, Kaneko T, et al : Perforin, Fas/Fas ligand, and TNF-alpha pathways as specific and bystander killing mechanisms of hepatitis C virus-specific human CTL. *J Immunol* 158 (11) : 5283-5291, 1997.
- 4) Wang JH, Layden TJ, Eckels DD : Modulation of the peripheral T-Cell response by CD4 mutants of hepatitis C virus : transition from a Th1 to a Th2 response. *Hum Immunol* 64 (7) : 662-673, 2003.
- 5) Tseng CT, Klimpel GR : Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *J Exp Med* 195 (1) : 43-49, 2002.
- 6) Francavilla V, Accapezzato D, De Salvo M, et al : Subversion of effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection:exploring the immunological mechanisms. *Eur J Immunol* 34 (2) : 427-437, 2004.
- 7) Konan KV, Giddings THJr, Ikeda M, et al : Nonstructural protein precursor NS4A/B from hepatitis C virus alters function and ultrastructure of host secretory apparatus. *J Virol* 77 (14) : 7843-7855, 2003.
- 8) Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN : Immunology of the healthy liver : old questions and new insights. *Gastroenterology* 120 (1) : 250-260, 2001.
- 9) Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al : Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection. *J Immunol* 171 (10) : 5423-5429, 2003.
- 10) Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, et al : Expression of hepatitis c virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 124 (5) : 1465-1475, 2003.
- 11) Moorman JP, Prayther D, McVay D, et al : The C-terminal region of hepatitis C core protein is required for Fas-ligand independent apoptosis in Jurkat cells by facilitating Fas oligomerization. *Virology* 312 (2) : 320-329, 2003.
- 12) Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, et al : Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 38 (6) : 1437-1448, 2003.
- 13) MacDonald AJ, Duffy M, Brady MT, et al : CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in hepatitis C virus-infected persons. *J Infect Dis* 185 (6) : 720-727, 2002.
- 14) Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, et al : Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 113 (7) : 963-972, 2004.
- 15) Brady MT, MacDonald AJ, Rowan AG, et al : Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes. *Eur J Immunol* 33 (12) : 3448-3457, 2003.

最新消化器病学

# Annual Review 消化器 2005

主编：[Faint text]  
副主编：[Faint text]

2005年1月30日 発行

中外医学社

## 2. HCV 持続感染の免疫学的背景

昭和大学医学部第二内科講師 広石和正

同 教授 井廻道夫

key words cytotoxic T lymphocyte, regulatory T cell, dendritic cell, cytokine, mutation

### 動 向

ウイルス肝炎における肝細胞障害は、ウイルス自体が細胞を直接障害するというよりも、主に患者自身の細胞障害性 T 細胞 (CTL) などの免疫細胞がウイルス感染肝細胞を排除するために肝細胞を攻撃する、という免疫学的機序が働いた結果であると考えられている。肝炎ウイルスに感染した細胞を特異的に認識する CTL は肝浸潤リンパ球や末梢血中のリンパ球の中に存在していることが多数報告されているが、これらの肝炎ウイルス特異的 CTL はウイルス感染を終息させようとする生体防御にかかわる反面、肝細胞を破壊して肝炎の慢性化や重症化の病因ともなり得る。

HCV 感染の持続化の機序については、ウイルスを排除できない生体の免疫機構に欠陥があることや、HCV が免疫逃避を起こす蛋白を産生していることなどが考えられており、それぞれにつき研究が進められさまざまな報告がなされている。臨床面では症例の積み重ねにより、小児や若年者では HCV 排除率が高く、逆に移植後の免疫抑制状態やアルコールなどにより免疫機構に異常がみられる状態では排除率は低下することがこれまでに知られてきたが、ウイルス肝炎に対する生体の免疫応答を観察し、ウイルスがいかに生体内免疫監視機構から逃避しているかを詳細に検討するこ

とは、ウイルスの排除や肝炎の終息を目的とした治療法、さらにはウイルス感染の予防法の開発に大きな意味をもつ。本稿では、これまでに免疫学的に解明されている HCV 持続感染の背景につき免疫学的側面から述べる。

### A. ウイルス変異による免疫機構からの逃避

HCV は、アミノ酸配列を正確に複製する能力を欠く low-fidelity RNA ポリメラーゼの作用や、1日に  $10^{12}$  個の virion を産生するという高い複製能などにより生体内に quasispecies を形成し、自身のアミノ酸を変異させて宿主の免疫監視機構からの逃避を試みている。抗体や T 細胞が認識する抗原・エピトープのアミノ酸を変異させることにより、抗体がウイルス自体に結合できなくなることで、ウイルス特異的 CTL が感染細胞を認識できないようにすること、CTL にトレランスを誘導すること、あるいは未感作 CTL を感作させることにより、CTL からの攻撃から逃れていることが想定されている。さらに、quasispecies は多様な細胞集団への感染を可能にすること (cell tropism) や薬剤耐性の獲得にも影響を及ぼすと考えられる。

### 1. 液性免疫からの逃避

ウイルス特異的中和抗体は体液中の肝炎ウイルスの排除に作用するが、ウイルスの初感染から十分な中和抗体が産生されるまでには時間がかかることから、ウイルス初感染におけるウイルス排除というより、CTLとともに二次感染の予防に重要な役割を果たしていると考えられている。以前から、HCV E2領域のhypervariable region 1 (HVR1)のアミノ酸変異はきわめて多様であるため、生体で産生される中和抗体による認識からのがれて持続感染に寄与しているとされている。一方、チンパンジーでの感染実験では、HVR1の変異はみられず持続感染に発展しているとの報告もあり、E2領域の変異が感染の持続化に大きな役割を果たしているかを疑問視する意見もある。

### 2. T細胞エピトープからの逃避

MHC class Iあるいはclass II拘束性T細胞のエピトープの変異は、HCV感染肝細胞の排除を妨げることにより感染の持続化に寄与する可能性がある。これまでの研究では、チンパンジーの感染実験やヒトの臨床経過中の観察で示されたように、感染HCVのクローニングにより、CD8<sup>+</sup>CTLの認識を妨げるアミノ酸変異が認められている。また、HLA-DRB1拘束性でNS3由来のペプチドを認識するTh1タイプのT細胞に対し、このエピトープ内の1アミノ酸変異は、分泌するサイトカインをTh1タイプからTh2タイプに変化させることが報告された<sup>1)</sup>。

一方、HCV感染に対する初期のCTL応答はポリクローナルで多様であり、一つのエピトープの変異のみで持続化は説明できない可能性も指摘されている。HCV急性感染時、HLA A2患者はNS3に存在するエピトープに対し高い活性を示すが、持続感染が成立するとこの活性は低下する。その際にエピトープ内に変異は認められず配列は保存されていたため、NS3に対する活性の低下は

ウイルス変異だけでは説明できないとの報告もある<sup>2)</sup>。エスケープミュータントは持続感染の原因というより、持続感染の結果をみている可能性も否定できない。

## B. HCV蛋白による細胞機能の改変

HCV蛋白の各蛋白は生体の免疫機構に対し、表1に示すような作用が報告されている。

HCVトランスジェニックマウスの系で、HCV蛋白がインターフェロンによりもたらされる細胞内伝達シグナル(Jak-STAT系)を抑制することが示唆され、これがインターフェロン不応性の一因となることが想定されている<sup>3)</sup>。また、HCVトランスジェニックマウスを用いた他の報告では、HCV蛋白は感染した肝細胞のFasを介したアポトーシスを抑制しており、これも持続感染を誘導するのに重要であると指摘している。一方、HCVコア蛋白はJurkat細胞に対しFasを介した

表1 HCV蛋白による生体免疫機構の抑制

C	1. アポトーシスの調節 2. MHC class I発現の増強 3. T細胞活性化の抑制 4. 樹状細胞の機能抑制 5. Tr細胞の刺激
E1	樹状細胞の機能抑制
E2	1. 中和抗体からの逃避 2. 樹状細胞への感染 3. IFN感受性を抑制 4. NK細胞の機能抑制 5. B細胞の機能抑制
NS3	1. 樹状細胞の機能抑制 2. IL-10産生促進 3. IRF-3の抑制
NS4A/B	1. MHC class I発現低下 2. IL-10産生促進 3. IL-12産生抑制 4. IRF-3の抑制
NS5A	IFN治療抵抗性

アポトーシスの経路を活性化させるとの報告もある<sup>4)</sup>。

また、HCVコア蛋白は宿主免疫応答を抑制し anergy に関与することが考えられている他、細胞内コア蛋白は、TNFレセプターの細胞内ドメイン (TNFRI) あるいは Fas と結合し、細胞にアポトーシスを誘導することが証明され、肝細胞やリンパ球のアポトーシスに関与する可能性も考えられている。

さらに、HCV感染肝細胞より遊離し末梢血中に存在するHCVコア蛋白は、T細胞のgC1qRと結合することで、T細胞の増殖や活性、IFN- $\gamma$ 産生能を阻害することが報告された。この補体受容体を介しての獲得免疫の活性抑制は、HCVに限らずEBウイルスやHIVでも報告されている。血中HCVコア蛋白はナノグラムのオーダーで存在しており、gC1qRと結合するには充分量と考えられるが、肝組織内ではさらに高濃度のコア蛋白が存在していると考えられ、肝浸潤リンパ球に影響を与えているものと推測される。

NS4A/B蛋白は、細胞内で小胞体からゴルジ体への輸送を妨げることにより、MHC class I分子の細胞上への発現を抑制することが報告された<sup>5)</sup>。これにより、HCV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞がHCV感染肝細胞を認識しにくくなり、HCVの感染持続化に繋がることを考えられる。反対に、HCVコア蛋白はp53依存性に transporter associated with antigen processing 1 (TAP1) の発現を増強することで、MHC class I発現を増強することも報告されている<sup>6)</sup>。この中で筆者らはMHC class Iの発現増強は、NK細胞のHCV感染肝細胞に対する細胞障害活性を低下させ感染の持続化に寄与すると推論している。

### C. HCV感染による免疫細胞の機能抑制

C型慢性肝炎患者にはB型肝炎ウイルスや細菌

感染などの合併が多く、生体での免疫力の低下が想定されてきた。HCV急性感染後、生体内ではすぐにIFN- $\alpha/\beta$ の産生が誘導されるが、この自然免疫の応答で産生されるサイトカインだけでは感染を制御できない。抗HCV抗体は感染後2~4カ月間もの間出現せず、さらに抗体が現れてもHCV感染は持続し肝炎は進行する。さらに、細胞性免疫においても、急性期には多様なT細胞応答が認められるが、慢性化するとその応答は劇的に減弱してしまう。肝内には多数のHCV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞が存在してはいるものの、どうしてHCVを排除できないのかという問題も提起されている。

#### 1. 自然免疫を介した免疫機能変化

HCVのE2蛋白は細胞表面上のCD81と高い親和性をもち、CD81はHCVが細胞感染する際の受容体となっていると考えられている。HCVのE2蛋白はNK細胞上のCD81と結合することにより、直接NK細胞の機能を低下させる作用があることが報告された<sup>7)</sup>。NK細胞はIFN治療1週間後には肝内への浸潤が観察されるが、responderとnon-responderとの間でNK細胞の細胞障害活性は異なるといわれており、IFN治療の有効性を予知する指標となりうるとされている。このことから、NK細胞を中心とした自然免疫系もHCV排除には重要な役割を果たすものと考えられるが、HCVが直接NK細胞の活性を抑制することは感染の持続化に対し重要な意味をもつ。

#### 2. 液性免疫を介した抑制

C型肝炎患者の末梢リンパ球は、CD81分子が強発現しており<sup>8)</sup>、HCVが感染しやすい状態になっているため、感染を介して抗体産生などに影響を及ぼしている可能性がある。また、他の感染実験では、中和抗体の抗体価は低く再感染を防止することはできず、B細胞応答がウイルスにより

阻害されていることも想定されている。

### 3. 細胞性免疫を介した抑制

非特異的免疫応答からのがれたHCVに対してThやCTLが排除する役割を担っているが、これらの応答が一般的にHBV感染時にみられる応答よりも弱いことが、HCVによる急性肝炎では肝障害の程度が軽く、感染が持続化しやすい原因となっていることが考えられる。HCVを排除した症例では、排除後35年という長期間にわたりHCVに対するCD4<sup>+</sup>やCD8<sup>+</sup>T細胞の応答が認められることが報告されている<sup>9)</sup>。このように肝炎ウイルス感染時に適度な細胞性免疫応答が生じた場合にはウイルスは完全に排除されるが、感染ウイルス量が多く過大な免疫応答が起こると重症な肝障害を引き起こす可能性がある。肝障害の程度は、ウイルス量とウイルス特異的CTL活性のバランスにより様々な病態が考えられる。肝臓中のCTLはウイルスの増殖抑制と肝障害に関与していることが報告されており、実際、C型慢性肝炎において肝組織中にHCV特異的CTL活性が認められる場合は肝障害の程度も強い。一方、ウイルスに対する細胞性免疫応答が不十分な場合にはウイルスは持続感染に移行する。C型慢性肝炎患者において、HCV特異的CD4<sup>+</sup>T細胞の存在は認められるものの抗原特異的な増殖能は抑制され、さらに抗原刺激に特異的なIL-10やTGF- $\beta$ 産生も有意に認められており<sup>10)</sup>、HCV持続感染の一因となりうる。

C型慢性肝炎において活性化したCTLは肝臓に集積しており、ほとんど末梢血中には検出されない。多様な免疫応答も感染コントロールには重要であると考えられ、チンパンジーの感染実験では、HCV蛋白の多くの領域に強い細胞障害活性がみられたものではHCVが排除されたと報告されている。また、ウイルス量の少ない症例ではC型慢性肝炎患者の末梢血中にもHCV特異的CTL

が検出され、多量のウイルスの存在がT細胞を抑制あるいは消費しているものと考えられている。

HCV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞のエフェクターとしての機能は明らかに低下している。C型慢性肝炎患者の末梢リンパ球においてはCD3 $\zeta$ 鎖の発現が<sup>11)</sup>、また肝浸潤リンパ球においてはT細胞レセプター $\delta$ 鎖やCD56の発現が低下していること<sup>12)</sup>が報告されている。また、HBV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞に比しHCV特異的CD8<sup>+</sup>T細胞では明らかにパーフォリンの発現量が少なく、機能低下を示す一つの例とされているが、このような免疫細胞自体の機能低下がC型肝炎の持続化に関与することも想定されている。さらに、C型急性肝炎時にはCCR7<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞(メモリー・エフェクター細胞)は細胞障害活性が低下しているが、これにIL-2を加えると完全にエフェクター機能を有する細胞になることから、T細胞が活性化する際のIL-2の欠乏がCD8<sup>+</sup>T細胞の機能低下の主な原因であるとの報告もある<sup>13)</sup>。循環しているコア蛋白がIL-2産生のシグナル伝達の抑制に関与していることも想定されている<sup>14)</sup>。

さらに、生体側の要因として、肝臓には類洞内皮細胞やKupffer細胞といった免疫に関与する細胞が存在するが、それらは成熟した樹状細胞とは異なり、ウイルス抗原は提示するもののCD80やCD86といった共刺激分子に乏しいためT細胞を十分に刺激できないばかりか、かえって免疫寛容を誘導してしまうことも考えられている<sup>15)</sup>。

### 4. 樹状細胞に対する抑制作用

樹状細胞は各種免疫を誘導するうえで、重要な役割を担っている。C型慢性肝炎患者においては、樹状細胞のallogeneicのT細胞を刺激する能力の低下<sup>16)</sup>や、形質細胞様樹状細胞の減少によるインターフェロン $\alpha$ 産生の低下<sup>17)</sup>が指摘されている。さらに、HCVコアとE1蛋白は樹状細胞の成

熟化を抑制することでT細胞刺激能を減弱させていた<sup>18)</sup>。他の報告でも、HCV コアとNS3蛋白もIL-10産生増加や樹状細胞の分化とアロ刺激能の抑制をきたすとされている<sup>19)</sup>。また、Jinushiらは、IFN- $\alpha$ 刺激後に樹状細胞は、その表面にMHC class I-related chain A and B (MICA/B)を発現させNK細胞を活性化することに着目し、C型慢性肝炎患者においては、type I IFNによるIL-15産生能の低下が、MICA/B発現の増強が抑制されている原因となり有効にNK細胞を活性化できないとしている<sup>20)</sup>。

HCV E2蛋白は肝内に発現しているC型レクチンであるL-SIGNやDC-SIGNと結合し肝内に侵入するとも考えられている<sup>21)</sup>。24例のC型慢性肝炎患者のうち3例で樹状細胞内でのHCV増殖が示されている<sup>22)</sup>が、HCVはE2蛋白が樹状細胞上に発現するDC-SIGNに結合することより樹状細胞にも感染すること<sup>23)</sup>、また、soluble E2蛋白も樹状細胞と結合が可能であること<sup>24)</sup>が証明され、それらにより樹状細胞は機能低下に陥る可能性も考えられている。

一方、チンパンジーへの感染実験では、樹状細胞の機能低下は認められないとするもの<sup>25)</sup>や、C型慢性肝炎患者の検討で樹状細胞の成熟化やアロ刺激能は正常であること<sup>26)</sup>も報告されており、樹状細胞のC型肝炎への関与は今後さらなる検討が必要である。

#### D. HCV 特異的調節性T細胞の役割

生体の免疫応答を抑制する要因の一つとして、抗原を特異的に認識してIL-10やTGF- $\beta$ を産生する調節性T細胞(Tr)が注目されている。C型慢性肝炎患者においては、Tr細胞と考えられるCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞のfrequencyが高く、この細胞集団は直接Th1 CD8<sup>+</sup>T細胞の機能を抑制し、これがHCV特異的細胞性免疫の質的、量的な抑

制を引き起こして、肝炎の持続化に寄与していると想定されている<sup>27)</sup>。また、HCV コア蛋白に特異的なTr細胞がC型慢性肝炎の末梢血から分離誘導され、この細胞が産生するIL-10がHCV感染の持続化に関与すると報告された<sup>28)</sup>。さらに、C型肝炎患者の肝内にはIL-10を産生するHCV特異的CCR7<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>調節性T細胞が存在し、肝内に多数集積しているHCV特異的CCR7<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>メモリーT細胞の機能を抑制することも報告された<sup>29)</sup>。さらに、HCV NS4蛋白は、C型肝炎患者のみならず、健常者の末梢単核球からもIL-10の産生をうながしIL-12の分泌を抑制させ、さらに樹状細胞の分化成熟化を抑制することにより、細胞性免疫の活性化を阻害した<sup>30)</sup>。

以上のようにTr細胞のHCV感染持続化への関与が強く示唆されているが、まだ不明な点も多くさらなる検討が必要と考えられる。

#### E. その他のHCV持続感染の機序

非構造蛋白領域であるNS5AのC末端側に存在する40個のアミノ酸からなる部分(IFN-sensitivity determining region)の変異は、IFNにより誘導され抗ウイルス効果を発揮するプロテインキナーゼ(protein kinase double strand RNA dependent)と結合しその活性化を阻害することによりIFN治療抵抗性を得ている。また、HCV NS3/4のセリンプロテアーゼは、細胞が抗ウイルス効果を発揮する上で重要なinterferon regulatory factor-3を抑制している。また、分子レベルではウイルスが感染細胞に、ウイルス遺伝子発現抑制、抗原のプロセッシング抑制といった影響を与えていることも想定されている。

#### むすび

各種の肝炎動物モデルの開発や長年の臨床検体の解析から、多くのウイルス肝炎における免疫応

答が報告されてきた。以上に述べてきたように、HCVに対する免疫応答の抑制機序も徐々に解明されてきている。しかし、HCVの慢性化の機序につきこれからまだ解明していかなければならない問題も多々ある。これらの問題点をウイルス側から、また生体免疫反応の方面からさまざまな角度で解明していくことが、将来、肝炎ウイルスを完全に生体から排除できる治療法の開発に繋がる。ウイルス学、免疫学のさらなる発展が望まれる。

## 文献

- 1) Wang JH, Layden TJ, Eckels DD. Modulation of the peripheral T-Cell response by CD4 mutants of hepatitis C virus: transition from a Th1 to a Th2 response. *Hum Immunol* 2003; 64: 662-73.
- 2) Kantzanou M, Lucas M, Barnes E, et al. Viral escape and T cell exhaustion in hepatitis C virus infection analysed using Class I peptide tetramers. *Immunol Lett* 2003; 85: 165-71.
- 3) Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, et al. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1465-75.
- 4) Moorman JP, Prayther D, McVay D, et al. The C-terminal region of hepatitis C core protein is required for Fas-ligand independent apoptosis in Jurkat cells by facilitating Fas oligomerization. *Virology* 2003; 312: 320-9.
- 5) Konan KV, Giddings TH Jr, Ikeda M, et al. Nonstructural protein precursor NS4A/B from hepatitis C virus alters function and ultrastructure of host secretory apparatus. *J Virol* 2003; 77: 7843-55.
- 6) Herzer K, Falk CS, Encke J, et al. Upregulation of major histocompatibility complex class I on liver cells by hepatitis C virus core protein via p53 and TAP1 impairs natural killer cell cytotoxicity. *J Virol* 2003; 77: 8299-309.
- 7) Tseng CT, Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *J Exp Med* 2002; 195: 43-9.
- 8) Zuckerman E, Kessel A, Slobodin G, et al. Antiviral treatment down-regulates peripheral B-cell CD81 expression and CD5 expansion in chronic hepatitis C virus infection. *J Virol* 2003; 77: 10432-6.
- 9) Wertheimer AM, Miner C, Lewinsohn DM, et al. Novel CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell determinants within the NS3 protein in subjects with spontaneously resolved HCV infection. *Hepatology* 2003; 37: 577-89.
- 10) Ulsenheimer A, Gerlach JT, Gruener NH, et al. Detection of functionally altered hepatitis C virus-specific CD4 T cells in acute and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 37: 1189-98.
- 11) Maki A, Matsuda M, Asakawa M, et al. Decreased CD3 zeta molecules of T lymphocytes from patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003; 27: 272-8.
- 12) Leroy V, Vigan I, Mosnier JF, et al. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 829-41.
- 13) Francavilla V, Accapezzato D, De Salvo M, et al. Subversion of effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanisms. *Eur J Immunol* 2004; 34: 427-37.
- 14) Accapezzato D, Francavilla V, Rawson P, et al. Subversion of effector CD8<sup>+</sup> T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: the role of the virus. *Eur J Immunol* 2004; 34: 438-46.
- 15) Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN. Immunology of the healthy liver: old questions and new insights. *Gastroenterology* 2001; 120: 250-60.
- 16) Bain C, Fatmi A, Zoulim F, et al. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001; 120: 512-24.
- 17) Goutagny N, Vieux C, Decullier E, et al. Quantification and functional analysis of plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2004; 189: 1646-55.
- 18) Sarobe P, Lasarte JJ, Zabaleta A, et al. Hepatitis C virus structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses. *J Virol* 2003; 77: 10862-71.
- 19) Dolganiuc A, Kodys K, Kopasz A, et al. Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2003; 170: 5615-24.



- 20) Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al. Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2003; 171: 5423-9.
- 21) Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR, et al. L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4498-503.
- 22) Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, et al. Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 1951-8.
- 23) Lozach PY, Lortat-Jacob H, de Lacroix de Lavalette A, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem* 2003; 278: 20358-66.
- 24) Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Virol* 2003; 77: 4070-80.
- 25) Larsson M, Babcock E, Grakoui A, et al. Lack of phenotypic and functional impairment in dendritic cells from chimpanzees chronically infected with hepatitis C virus. *J Virol* 2004; 78: 6151-61.
- 26) Longman RS, Talal AH, Jacobson IM, et al. Presence of functional dendritic cells in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Blood* 2004; 103: 1026-9.
- 27) Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, et al. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 1437-48.
- 28) MacDonald AJ, Duffy M, Brady MT, et al. CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in hepatitis C virus-infected persons. *J Infect Dis* 2002; 185: 720-7.
- 29) Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, et al. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 2004; 113: 963-72.
- 30) Brady MT, MacDonald AJ, Rowan AG, et al. Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes. *Eur J Immunol* 2003; 33: 3448-57.