

臨床とウイルス

特集 母子感染 防止とその限界

C型肝炎ウイルス (HCV) による感染

田中 純子、小山 富子、相崎 英樹

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学
岩手県予防医学協会 医療技術部
国立感染症研究所 ウイルス二部

1.はじめに

ウイルス性肝炎の病因ウイルスの一つである C 型肝炎ウイルス (HCV) は、1989 年に米国の Houghton らにより HCV 遺伝子の一部がクローニングされた比較的新しいウイルスである。1990 年代は、急速に世界中でその測定系の開発と普及が推進されたことにより、様々な集団における肝炎ウイルス検査や調査等が広く行われ、徐々に C 型肝炎ウイルス感染の状況が明らかになってきた。1992 年以前、すなわち、C 型肝炎ウイルス関連抗体検査 (HCV 抗体検査) が輸血用血液のスクリーニングとして普及・導入され始める以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因は C 型肝炎ウイルスであったことを WHO (World Health Organization) は報告²している。また、HCV キャリア率は平均で 3.0%、世界中の HCV キャリア数は 1.3 億人から 1.7 億人であると推計している。

本稿では、わが国における C 型肝炎ウイルスによる感染状況を (prevalence) を示すとともに、新規感染率 (incidence) を垂直感染 (母子感染) および水平感染に分けて成績を示す。

2.C型肝炎ウイルス (HCV) について

ウイルス性肝炎は、経口感染による伝染性肝炎と血液を介して感染する血清

¹ Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood -borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 244: 359-362, 1989

² World Health Organization. Hepatitis C. (Fact sheet N164. Updated June 2011 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>)).

肝炎に大きく二分類できる。経口感染による伝染性肝炎の病因ウイルスには、A型肝炎ウイルス（HAV：ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属 RNA ウイルス）と E 型肝炎ウイルス（HEV：ヘペウイルス科ヘペウイルス属 RNA ウイルス）があり、感染したヒトの糞便中に検出され、これに汚染された飲料水・食物を摂取することによって感染する。一方、血清肝炎の病因ウイルスには、B 型肝炎ウイルス（HBV：ヘパドナウイルス科オルソヘパドナウイルス属 DNA ウイルス）、C 型肝炎ウイルス（HCV：フラビウイルス科ヘパシウイルス属 RNA ウイルス）、D 型肝炎ウイルス（HDV：サテライトウイルス科）があり、感染したヒトの血液中や微量な血液が混じった体液に検出されるが、これらの血液や体液がヒトの血液に入ることによって感染が起こる。D 型肝炎ウイルス（HDV）は HBV をヘルパーウイルスとして増殖する特殊なウイルス（不完全ウイルス defective virus）であり HDV 単独での感染はなく、日本では稀である。

C 型肝炎ウイルス（HCV）は、直径 55～57nm の球形をした RNA 型ウイルスである。ウイルス粒子は二重構造をしており、ウイルスの遺伝子（RNA）とこれを包んでいるヌクレオカプシド（コア粒子）、そして、これを被う外殻（エンベロープ）から成り立っている。

C 型肝炎ウイルスの抗体、すなわち HCV 抗体とは、HCV のコア粒子に対する抗体（HCV コア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2/NS-1 抗体）、HCV が細胞の中で増殖する過程で必要とされるタンパク（非構造タンパ

ク) に対する抗体 (NS 抗体 : C100-3 抗体、C-33c 抗体、NS5 抗体など) のすべてを含む総称となっている。

HCV 抗体陽性者には、HCV に持続感染している例とウイルスがすでに排除された感染既往例とが混在している。1992 年から献血時のスクリーニング検査に用いられていた HCV 抗体測定系 (凝集法、HCV PHA 法、又は HCV PA 法) では、この方法により陽性と判定された場合、その約 70% が HCV RNA 陽性 (C 型肝炎ウイルス持続感染者、HCV キャリア) であることが過去に行った基礎的調査により明らかになっている (なお、2008 年 5 月末より日赤血液センターでは HCV 抗体測定は CLEA 法により行われている)。

3. 肝癌による死亡の推移とその成因

人口動態統計³資料から得た肝癌による死亡の推移を図 1 に、またそのうち C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染に起因する死亡の割合について、人口動態統計資料と日本肝癌研究会による調査成績⁴を元に試算したものを図 2 に示す。

まず、悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物、人口動態統計、2009 年) による死亡は、肺癌、胃癌に次いで、第 3 位と上位を維持し、

³厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 21 年人口動態統計、上巻、2009

⁴日本肝癌研究会：第 5 回～第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告、日本肝癌研究会事務局、1982-2009.

死亡実数は 32,725 人 (26.0/人口 10 万人対) と前年 2008 年 (33,665 人、26.7/人口 10 万人対) と比べやや死亡数は微減したが依然として 3 万人を超えている (図 1)。

肝癌による死亡は、1950 年代初めから 1970 年代半ばまでは人口 10 万人あたり 10 人前後 (死亡実数は 1 万人以下) であったが、増加を始め 2002 年にピーク (人口 10 万人対 27.5) を示した後、漸く横ばいとなっている。男性は、女性の肝癌による死亡の約 2 倍を示す高値 (男性 35.3、女性 17.2/人口 10 万人対) であり、2002 年以後には若干の減少傾向が認められるが、女性では現在に至るまで微増を続けている。

図 2 は、人口 10 万人あたりの肝細胞癌による死亡の推移とその病因別にみた内訳を試算したものである。

1975 年以後、肝細胞癌による死亡数は増加しているが、HBV の持続感染に起因すると考えられる死亡の割合は人口 10 万人対 5 前後の一定値を示し増減がないまま推移している。すなわち、1970 年代から 2000 年にかけて肝細胞がんによる死亡の増加は非 A 非 B 型によるものであったことがわかる。1992 年以降、HCV 感染の診断が可能となると図のようにそのうちの約 90% が HCV の持続感染に起因するものであったことが見て取れる。一方、2000 年以降、非 B 非 C 型に由来する肝細胞癌による死亡割合が増加傾向にあることが明らかとなり、その原因や動向について NASH(Non-alcoholic steatohepatitis)との関連性が示唆されている。しか

し、わが国の肝細胞がんによる死亡の約 7 割は HCV の持続感染に起因するものであり、肝癌対策を構築する上でも、HCV 持続感染者（HCV キャリア）の規模の把握や HCV 感染予防対策が重要と考えられる。

4.HCV キャリア率の把握 (Prevalence)

4-1.一般集団における HCV キャリア率

HCV 持続感染者（HCV キャリア）の規模の把握を試みるために、2000 年以後に得られた大規模集団、すなわち初回供血者集団と節目検診受診者集団から一般集団における年齢階級別にみた HCV キャリア率(prevalence)を算出し示す。

日本赤十字血液センターの献血時のスクリーニング検査は、輸血用血液の安全性確保のために行われるものであり、全国一律の基準、同一の試薬を用いて精度を維持し判定されている。また、2002 年から 5 カ年計画で実施に移された節目・節目外検診は、老人保健法の住民検診に組み込まれた形で、公的補助により肝炎ウイルス検査（C 型肝炎ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス検査）が行われたものであり、全国統一の検査手順に従って判定されたものである。

いずれも、自身が肝炎ウイルスに感染していることがわかっている場合は、献血や検診の対象者にはならないと考えられることから、この二つの

集団から得られた HCV キャリア率は、感染を知らずにいる感染者の割合を示している。

また、初回供血者集団はその約 85%が 40 歳未満の年齢であり、また、節目検診受診対象者は 40 歳以上の年齢層であることから、40 未満の年齢層における HCV キャリア率については初回供血者集団の資料を、40 歳以上の年齢層における HCV キャリア率は節目検診受診者集団の資料を用いた。

すなわち、2001 年から 2006 年の全供血者のうち「初回供血者」3,748,422 人の資料を抽出し、20～39 歳（2005 年時点の年齢換算）の HCV 抗体陽性率に 70%を乗じた値を HCV キャリア率とした。また、厚生労働省「肝炎ウイルス検診」の「節目検診受診者」6,204,968 人の成績を用いて 40～74 歳の HCV キャリア率を算出した⁵（図 3）。

全国 8 地域別、5 歳刻みの年齢階級別 HCV キャリア率を図 3 に示す。HCV キャリア率は、8 地域ともに高年齢層において高い値を示し、20 歳代以下の若年層では 0.2%以下の極めて低い値を示す傾向が認められている。また、肝発がん年齢と考えられる 60 歳以上の高年齢集団の HCV キャリア率は、関東以西の地域、すなわち北陸東海（1.9%）、近畿（2.1%）、中国（1.7%）、

⁵ Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale. *Intervirology* 54: 185-195, 2011

四国（2.0%）の地域では、北海道（1.1%）や東北地域（0.9%）と比較して高い値を示していることがわかる。

4-2. 児童における HCV キャリア率

岩手県予防医学協会がとりまとめた小学校入学時の調査成績を表 1 に示す。HCV 抗体陽性率は、いずれの出生年においても 0.1%あるいは 0.1%以下の極めて低い値を示していることがわかる。ただし、節目検診の成績からみた HCV キャリア率を都道府県別にみると、岩手県は全国でも低率の県にあたることから、岩手県の調査成績がそのまま全国の子にあてはまるとはいえない。しかし、20 歳以下の年齢層における HCV キャリア率は前項で示したように全国いずれの地域においても低いことから、他の地域における児童の HCV キャリア率も同様に低い値であることが推察される。

なお、HBV 母子感染防止事業は 1986 年以後に出生したすべての児を対象に全国規模で実施されているが、HCV 抗体陽性率/HCV キャリア率に関しては 1986 年を境にした前後の二つの期間に出生した児の集団間の差は認められていない。

5. HCV 感染のリスク (Incidence)

感染の広がりを示す prevalence については、地域別あるいは年齢別の HCV キャリア率あるいは HCV 抗体陽性率からその概要を示した。次に、感染のリスクを示す incidence について、これまでの疫学的調査結果をも

とに、水平感染と母子感染の項を分けて示す。

5-1.水平感染率について

水平感染によるHCV新規発生について前向き調査を行った成績を表2に示す。

供血者集団を対象とした調査では、広島県赤十字血液センターにおける1994年6月から2004年4月までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として前向きに観察し⁶、新たな感染の有無について解析を行ったところ、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たなHCV感染が確認されたのは16例であり、人年法による解析でHCV新規発生率は10万人年あたり1.86人(95%CI:1.06~3.01人/10万人年)と示された。この成績は、同様の調査を1992年から3年間の観察期間で行った結果(1.8/10万人年、95%CI:0.4~5.2人/10万人年)とほぼ同じ値であった⁷。

一方、女性のHCV新規発生率は2.77人/10万人年(95%CI:1.38~4.95人/10万人年)と、統計学的な有意差は認められなかったが、男性(1.08人/10万人年(0.35~2.51人/10万人年))と比較して高い値を示していた。年代別の検討では、女性の20歳代(3.21人:0.87~8.22人/10万人年)、50歳代(6.02

⁶ Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51: 33-41, 2008

⁷ Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, Katayama K, Hiraoka M, Ohishi K, Nagakami H, Mishiro S, Yoshizawa H: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 6: 198-203, 1996

人：1.64～15.42 人/10 万人年) の新規感染率が他の世代と比較してやや高い傾向があったが、その理由については不明である。また、大阪の供血者集団を対象とした 1990 年代前半の調査では、HCV 抗体陽転率⁸は 5.4 人/10 万人年 (4.1～7.0 人/10 万人年) であり、抗体陽性の 70% を HCV キャリアと換算しても、広島と同集団と比較するとやや高く、地域により新規感染率の多寡に相違がある可能性が示唆される。

一方、1990 年代の同時期に行われた定期健康診断受診集団や障害者・老人福祉施設入所者集団を対象とした血清疫学的調査からは、新規感染者は見いだされていない。

次に、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象とした多施設前向き調査を行った成績⁹では、3 ヶ月以上の観察が可能であった 2,114 人のうち HCV キャリアの新規発生数は 16 例あり、これを人年法により推計すると、HCV 新規感染率は 1,000 人年あたり 3.3 人 (95% CI: 1.7～4.9 人/1,000 人年) となった。

上記に示した成績は、現在のわが国の一般集団においては HCV 感染の新規発生はごく稀であることを示している一方、血液を介した感染の可能性のある集団等における新規発生率は、供血者集団と比較して 10² 倍程度高い値を示す

⁸ Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, Nakade T, Yamano H, Kinoshita N, Oshima A, Shibata H: The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. J Epidemiol 8: 292-296, 1998

⁹ Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. J Med Virol 76: 498-502, 2005

ことから、引き続き HCV 感染防止対策は重要であることが示唆されている。

5-2. 垂直感染、母子感染率について

わが国における HCV の母子感染が白木¹⁰によって初めて報告された時点では、HCV の母子感染予防対策が公衆衛生上、社会において必要であるかが検討課題であった。

当時、広島と愛媛における 34 の病・医院の産科・小児科の協力により、健康な妊婦 16,714 人を対象に行った HCV 母子感染に関する前向き調査¹¹の成績を示す (図 4)。1990-1993 年の観察期間に、追跡可能かつ協力が得られた 84 人の HCV キャリア妊婦から生まれた 87 児のうち、6 ヶ月時点で感染が確認されたのは 2 例 (2.3%) であった。2 例の母親の出産時の HCV RNA 量は 1.0×10^7 Eq/ml (bDNA)、 2.3×10^7 Eq/ml (bDNA) と高く、genotype は母子共にそれぞれ 2a、1b であり、児は 24 ヶ月、12 ヶ月時点で HCV RNA が検出され感染が確認されている。

一方、HCV 母子感染率の頻度に関する他の調査成績から報告された値は、

¹⁰ Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K, Harada Y, Tanaka Y, Okada T: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus, J Pediatr 120: 432-434, 1992

¹¹ Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, Yoshizawa H: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants : its frequency and risk factors revisited. Biomed Pharmacother 49: 59-64, 1995

調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより 2-10%と幅が大きい¹²⁾¹³⁾。また、感染が確認された児の同胞すべてが感染成立したとはいえ、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体の HCV RNA 量などが関与していることが示唆されている。諸外国における調査報告からは、母親が HIV-HCV 重複感染の場合の HCV 母子感染率は高いことが明らかとなっているが、HCV 単独感染の場合の母子感染率は低いことから、わが国では公的補助による HCV の母子感染予防措置は行われていない。

6. 感染症法による C 型急性肝炎の発生状況について

わが国では 1999 年 4 月に施行された感染症法により、ウイルス性肝炎を診断した医師は全例保健所へ届け出ることが必要になった。C 型急性肝炎は、5 類感染症に分類されており、届け出に基づいた集計解析は国立感染症研究所において行なわれている。

1999 年 4 月から 2009 年 12 月までに届け出された C 型急性肝炎 723 例について¹⁴⁾まとめたものを紹介する。1999 年以来、急性 C 型肝炎と診断され報告された年別の患者数は、1999 年 136 症例、2000 年 119 症例、2001 年 65 症例と 2001 年までは減少傾向が認められたが、それ以降 2009 年まで年間約

¹²⁾ Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4a antibody. *J Infect Dis* 182:1511-1514, 2000.

¹³⁾ 白木和夫: HCV 母子感染に関する研究、厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班, 平成 7 年度報告書. 33-36, 1995.

¹⁴⁾ 相崎英樹: 1999 年から 2009 年における日本の C 型急性肝炎の発生状況. 厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」(研究代表者 田中純子)平成 22 年度 研究報告書. 28-31, 2011.

30～70 症例でほぼ横ばいに転じており、男女別に相異は認められていない。

年齢階級別にみた報告数の分布では、30 代前半及び 50 代後半の 2 つのピークが認められるが、14 歳以下の小児または 90 歳以上の高齢者の報告は極めて少ない。男女別にみると、30 代前半及び 50 代後半にみられる報告数のピークは女性で認められており、背景に感染の要因が潜在していることが推察される。都道府県別にみると、大都市部である大阪（125 例）、東京都（55 例）等の報告数が多い一方、報告数がゼロの都道府県もあり C 型急性肝炎発生率には地域差が認められるが、報告義務の履行状況が地域ごとに異なる可能性もあり、発生数（率）の評価には注意が必要である。

2006 年 4 月以降に報告された C 型急性肝炎 167 例について、感染の「原因不明」が全体の 62% を占め、HCV 感染原因は特定しにくいことが示されている。そのほかの感染原因として報告されたのは、針等刺入（22%）、性的接触（11%）であった。また、報告総数は少ないが全体の 22% を占める「針等刺入」の内訳では、針刺事故など医療行為に伴う感染以外に、ピアス、刺青、カミソリの共用、覚醒剤など、と報告されている。

医師の届け出義務の周知を広く徹底すると共に、得られる情報を適切に予防対策や啓蒙活動に取り入れることが求められている。

おわりに

わが国の社会生活全般における水平感染の発生要因が急速に消滅し、感染率

が低下した結果、若い世代における HCV 抗体陽性率/HCV キャリア率は低い値を示すに至っている。わが国では「肝炎対策基本法」(2009年12月)を基盤として、すでに感染しているキャリアへの対策、具体的には、肝炎ウイルス検査の推進、肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発等が積極的に進められている。

様々な機会での肝炎ウイルス検査が行われることにより感染を知る機会が増えたことで、感染を知らないままの HCV キャリア数は(2005年時点、約81万人と推計¹⁵⁾、2000年時の推計値と比較して減少したことが示唆されている。一方で、感染していることを知ったが様々な理由から医療機関への受診をしないままの HCV キャリアや医療機関への継続受診に至っていない HCV キャリアが増加していることを問題点として指摘してされている¹⁶⁾。世界的にみても肝炎対策先進国であるわが国は、感染防止策を継続しつつ、肝炎肝がん対策の新たな局面を迎えていると考えられる。

¹⁵ Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale. *Intervirology*. 54, 185-195, 2011.

¹⁶ 田中 純子：肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究。厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」平成22年度 総括報告書。1-27,2011.

図1

わが国における肝がんによる死亡の推移

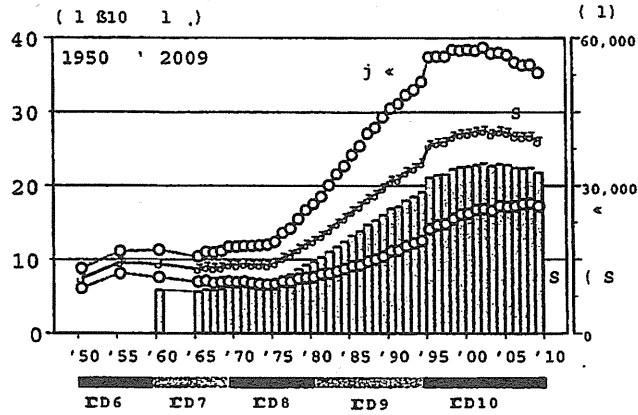
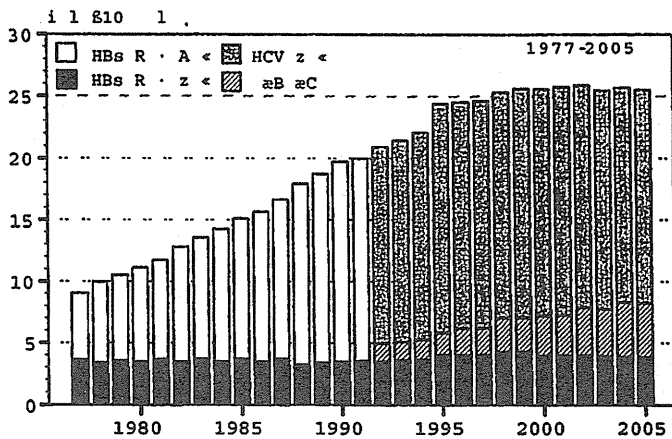


図2

病因別にみた
肝がんによる死亡数の経年的推移

下記の資料より試算：2011.5
厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計
日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告



厚生省 肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班

図3 地域別年齢階級別に見たHCVキャリア率

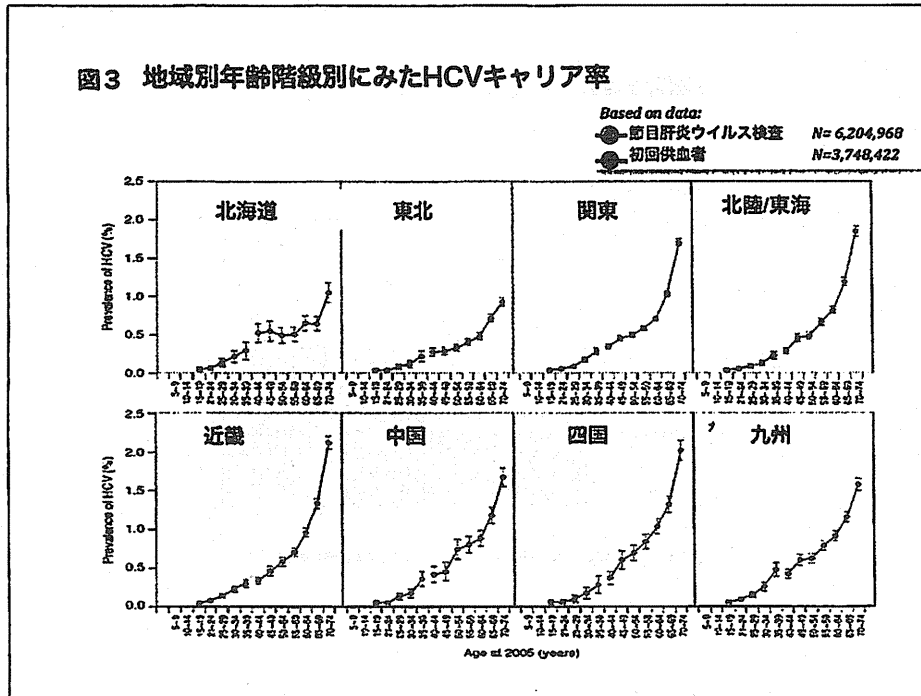


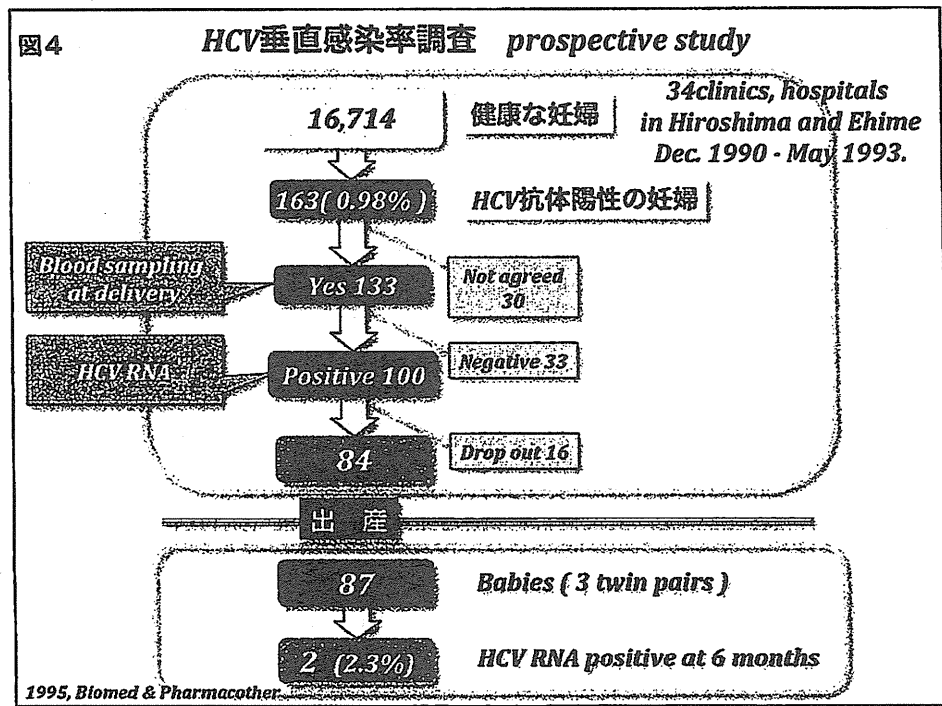
表1 出生年別に見た小学生でのHCV感染率

岩手県予防医学協会

出生年	対象数	HCV抗体 陽性数(%)	小計
1978	2,429	4 (0.16)	HCV抗体陽性数 24/26,996 (0.09)
1979	4,180	4 (0.10)	
1980	3,538	6 (0.17)	
1981	2,512	3 (0.12)	HCV RNA 陽性数 N.D.
1982	1,591	1 (0.06)	
1983	1,088	0 (0.00)	
1984	5,991	4 (0.07)	HCV抗体陽性数 26/32,049 (0.08)
1985	5,667	2 (0.04)	
1986	6,775	2 (0.03)	
1987	6,505	6 (0.09)	HCV RNA 陽性数 7/32,049 (0.02)
1988	6,310	10 (0.16)	
1989	6,436	5 (0.08)	
1990	6,023	3 (0.06)	
合計	59,045	50 (0.08)	

表2 HCV感染の新規発生率 1988-2004

	対象者	新規感染	観察人年	新規感染率95%CI Incidence Rate
● 供血者【広島】				
1992~1995	114,266	3	168,726	1.8/10万人年 0.4~5.2
1994~2004	218,797	16	861,842	1.9/10万人年 1.1~3.0
● 供血者【大阪】				
1992~1997	448,020	59 ※抗体陽転	1,095,668	5.4/10万人年 4.1~7.0
● 定期健康診断受診者【広島】				
1992~1995	3,079	3	5,786	0/10万人年 0~0.6
● 障害者・老人福祉施設入所者【静岡】				
1988~1992	678	0	2,712	0/10万人年 0~1.3
● 血液透析施設【広島】				
1999~2003	2,744	16	4,893	3.3/1000人年 1.7~4.9



HCV感染における脂質代謝の変化とメタボロミクス解析

相崎英樹* 脇田隆字*

索引用語：HCV，メタボローム，脂質代謝，脂質ラフト，リポ蛋白

1 はじめに

近年、劇症肝炎患者から単離されたJFH-1株のC型肝炎ウイルス(HCV) RNAを肝癌細胞由来のHuh-7細胞に導入することにより、感染性ウイルス粒子を培養細胞で作製する技術が確立された¹⁾。これは、HCVの生活環(図1)をすべて再現可能な実験系であり、HCV研究を急速に加速させた。その研究成果から、HCVは宿主の脂質を巧みに利用して増殖していることがわかってきた。

本稿前半では、HCV生活環の各ステップにおける細胞の脂質の役割について解説したい。

一方、HCV感染が慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因となるだけでなく、インスリン抵抗性や脂肪肝などの糖質や脂質の代謝異常も引き起こしていることが明らかになってきている。抗ウイルス療法によりウイルスを駆除すると脂肪化が改善すること、遺伝子型3型のウイルスで脂肪化が顕著なことなどから、これらの代謝異常はウイルス感染による

炎症よりも、ウイルスそのものの宿主細胞への直接作用が深く関わっているものと考えられている。

本稿後半では、代謝物質の網羅的解析結果(メタボロミクス)を踏まえて、特にHCV感染が脂質代謝に与える影響について述べたい。

2 HCV感染増殖における宿主脂質の役割

1. 感染におけるHCV粒子の脂質の役割

エンベロープウイルスは小胞体、ゴルジ体、細胞膜などの細胞の生体膜を被って出芽するため、細胞の膜脂質はウイルス粒子形成に重要な役割を果たしているものと考えられる。しかし、HCV粒子に含まれる脂質成分については解析が進んでおらず、その生理学的役割も不明であった。そこで筆者らは、培養細胞で産生させたHCV JFH-1粒子を培養上清から濃縮、粗精製し、このHCV粒子に含まれる脂質を生化学的に解析した。その結果、コレステロール/リン脂質モル比が細胞の膜分画に比べて有意に高値を示したことから、

Hideki AIZAKI et al: HCV and lipidmetabolism (metabolome)

*国立感染症研究所 [〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1]

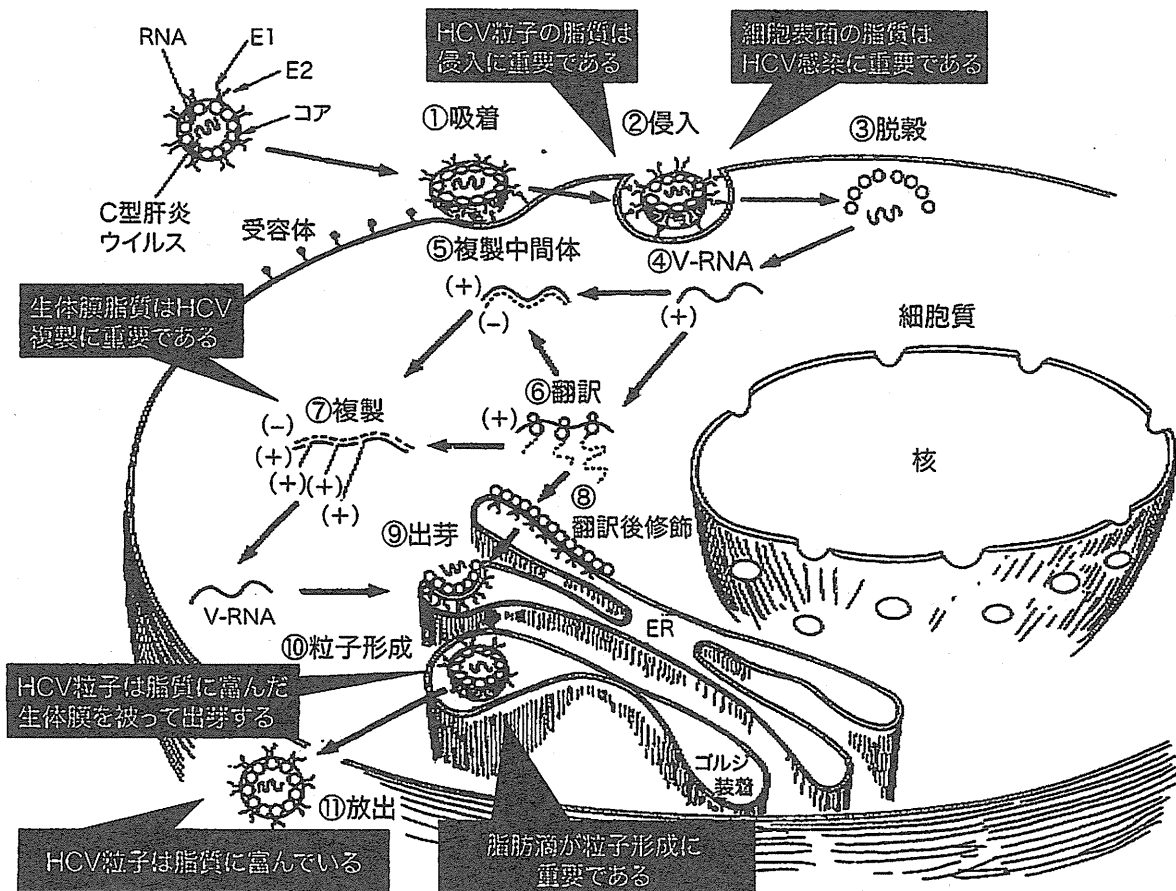


図1 HCVの生活環(文献10より改変)

推定されているHCVの生活環を示す。HCVがレセプターを介して肝細胞に感染(吸着, 侵入)し, 粒子よりウイルスRNAが放出され(脱核), これがメッセンジャーRNAとして働き, このRNAの5'非翻訳領域に存在するIRESから翻訳が開始され大きな前駆体蛋白が合成される。この前駆体蛋白は, 細胞のシグナラーゼによってウイルス粒子を形成する構造蛋白であるコア蛋白と2つのエンベロープ蛋白E1, E2がプロセスされ, ウイルス自身がコードするプロテアーゼによって, プロテアーゼ, ヘリカーゼ, ポリメラーゼなどウイルスの複製に必須な非構造蛋白がプロセスされる。ウイルスにコードされた酵素や宿主因子によってゲノムRNAからマイナス鎖RNAが転写され, 複製複合体が形成される。これを基にしてプラス鎖RNAが合成され(複製), ウイルスRNAやmRNAとして働く。ウイルスRNAがコア蛋白と結合してヌクレオカプシドを形成し, さらにエンベロープ蛋白が邂逅してERでウイルス粒子が成熟し(出芽), トランスゴルジを通り細胞膜に達して細胞外へ放出されるものと考えられている。これまでの研究から, (i)ウイルス粒子膜は脂質に富んでおり感染に重要, (ii)細胞の細胞膜の脂質も感染に重要, (iii)細胞の生体膜脂質はウイルスゲノム複製に重要, (iv)脂肪滴が粒子形成に重要, (v)ウイルス粒子はリポ蛋白分泌系を利用して放出され, (vi)ウイルス粒子の被るリポ蛋白は感染性に重要など, HCVはその生活環の多くのステップに脂質を必要としていることがわかってきた。

コレステロールに富んだ生体膜からの出芽の可能性が考えられた²⁾。次にこのHCV粒子上の膜脂質がどのような役割を果たしているかを調べるため, HCV粒子表面をmethyl-B-cyclodextrin (B-CD)で処理してコレステロールを除去した後感染させたところ, 感染性が

低下した。また, 生体膜の脂質の主要成分はコレステロールとスフィンゴ脂質であることから, スフィンゴ脂質の主要分子スフィンゴミエリンを加水分解する sphingomyelinase (SMase)でHCV粒子を処理したところ感染性の低下を観察した。以上から, ウイルス粒

子表面のコレステロールとスフィンゴ脂質は感染に重要な役割を果たしていることが示された。

細胞膜上のスフィンゴ脂質とコレステロールに富んだ微小領域は脂質ラフトと呼ばれている³⁾。この脂質ラフトは、膜表面上をイカダのように漂いながら、ラフト同士が結合して島状のものになったり、小胞を形成したりと、ダイナミックに変化しながら、ラフトに結合するタンパク質の濃縮や細胞内輸送、シグナルトランスダクション、脂質代謝を担っていると考えられている。脂質ラフトはインフルエンザ、エボラ、ロタ、ヒト単純ヘルペスなどの多くのウイルスの侵入や粒子形成に重要な役割を果たしていることが報告されている。HCVエンベロープは脂質ラフト上で機能的な形態すなわち感染性を発揮する可能性が考えられた。

2. 感染における細胞膜の脂質の役割

ウイルスの細胞表面への吸着および侵入はウイルス感染の最も初めのステップである。筆者らはこの感染の課程において細胞表面の脂質の役割について解析した²⁾。細胞表面をB-CDまたはSMaseで処理後、HCVを感染させたところ、いずれの薬剤でも感染性が低下したことから、細胞表面のコレステロールやスフィンゴ脂質がHCV感染において重要な役割を果たしているものと考えられた。

3. ウイルスゲノム複製における脂質の役割

筆者らはHCV RNAが自律複製可能なレプリコン細胞⁴⁾から、複製活性を維持したままのHCV複製複合体を粗精製し解析した⁵⁾。細胞のlysateの界面活性剤不溶性膜画分(DRM)でHCV RNA複製活性が検出されたことから、このDRMに複製活性を保持したHCV複製複合体が存在することが判明した。界面活性剤不溶性は脂質ラフトの特徴な

ので、HCV複製複合体がコレステロールとスフィンゴ脂質からなる脂質ラフト上で形成される可能性が示唆された。そこで、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤のロバスタチンでレプリコン細胞内のコレステロール合成を抑制したところ、HCV RNA複製効率も落ちた。さらに、各種スフィンゴ脂質合成阻害剤が脂質ラフト形成を抑制することで、ウイルス複製を抑えるという報告もあり、脂質ラフトの存在する膜上で複製が起こるといふ仮説が支持された⁶⁾。NS4Bが中心となって、NS5A、5Bとともに、他のNS蛋白を脂質ラフト上に誘導・固定する役割を担っているものと考えられ、脂質ラフトはNS蛋白を集積させ、複合体を形成させるだけでなく、小胞構造をとり、膜に包まれたHCV複製の場を提供する役割があるものと想定されている⁵⁾。

4. 細胞内脂質制御によるウイルス増殖抑制の試み

HCV粒子の形成、分泌過程の解析もウイルス培養系の開発により可能となり、それぞれ脂肪滴、リポ蛋白の役割が注目されている。これらについての詳細は他項を参考にさせていただきたい。以上のように、HCVはその生活環の多くのステップに脂質を必要としていることがわかってきた。したがって、細胞内脂質代謝をコントロールすることでウイルス増殖を抑えられる可能性が考えられた。実際に、C型肝炎患者のインターフェロンでの治療の際にコレステロール値を下げる効果のあるスタチン製剤を併用させるとHCV治療効果を高めるという報告もある⁷⁾。



HCV感染が宿主脂質代謝に与える影響

1. HCV感染細胞のメタボロミクス解析
これまで細胞の働きを理解しようとする