

分担研究報告書

C型肝炎ウイルスに関する国際情報収集

分担研究者 鈴木亮介 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官
研究協力者 嵯峨涼平 国立感染症研究所 ウイルス第二部 研究生

国際会議の概要

第21回C型肝炎ウイルス及び関連ウイルスに関する国際研究集会

開催日：2014年9月7日-11日

場所：カナダ、バンフ

本研究集会は、世界各国の臨床および基礎のC型肝炎ウイルス（HCV）研究者が一堂に会し、最先端の研究成果の発表と討論を行うことを目的として開催されるものである。参加者は約400名で、約90題の口頭発表および約200題のポスター発表により構成されていた。今回は各演題が（1）Drug Discovery and Treatment（2）Virus Entry（3）Viral Replication（4）Innate immunity（5）Adaptive immunity（6）Vaccine（7）Pathogenesis（8）Animal Models and Cell Culture Systems（9）Transplantation and Epidemiologyの各セッションに分類されていた。全体としては、効果的な治療薬の開発については一段落した感があったものの、安価な薬やワクチン開発の必要性は依然としてあり、ウイルスの基礎研究の推進の必要性も変わっていないという印象であった。以下に口頭発表の主な演題について簡潔に記す。

（1）Drug Discovery and Treatmentのセッションでは、D. McGivernがプロテアーゼノベリカーゼのinterdomainに結合するアロステリック阻害剤の作用機序について報告した。この阻害剤はプロテアーゼ阻害剤とは異なり、RNAの複製は阻害せずに、感染性粒子の形成を抑制していた。N. van Buurenは薬剤感受性および薬剤耐性のウイルスの核酸を染め分ける技術を用い、それぞれのウイルスが共感染した細胞に

阻害剤を添加し、それぞれのウイルスの量比の変化について解析した結果を報告した。S. LeeはGrapevine root extract中にHCV感染阻害因子が存在する事を見だし、その中でもVitisin Bがhelicaseに作用する事を示した。J. Shawはin silicoでのスクリーニングにより、NS2-3プロテアーゼ阻害剤を同定した。K. BarakatはPlenary Lectureにおいて、これまでターゲットにどのように作用しているのかが明らかでなかったNS5A阻害剤DeclatasvirとNS5A蛋白質との結合様式をin silicoにより明らかにした。P. M. S. PerinはT-type calcium channel inhibitorであるFlunarizineが遺伝子型2aのみのウイルスでentryを阻害する事を報告した。

（2）Virus Entryのセッションでは、Plenary LectureにおいてC. Riceがヒト肝臓由来培養細胞において、適応変異なしに効率的にHCVが複製する為に必要な宿主因子としてSEC14L2を報告した。SEC14L2は3つのアイソフォームが存在するが、そのうちの1つのみが機能した。メカニズムについては未だ明らかでない部分があるが、コレステロール代謝やビタミンEの取り込み等に関与している可能性が示唆された。F. Zhangは転写因子SMAD6が細胞表面のheparan sulfate proteoglycanの発現を調節することにより、HCVのentryに関与している事を示した。S. Liuは主にミトコンドリアに局在する事が知られているProhibitin 1および2がplasma membraneにも存在し、HCVだけでなく、デングウイルスやチクングニヤウイルスのentryにも関与する事を報告した。

（3）Viral Replicationのセッションで

は、D. Yamane が培養細胞で複製する HCV が、一部の株を除いて lipid peroxidation に感受性を持つ事を報告した。A. Khromykh はウエストナイルウイルスのウイルス RNA が XRN1 に分解されて生じる 3' -UTR 由来の小さな RNA 断片の存在とその機能について報告した。J. P. Pezacki は IFN によって活性化されたマクロファージが産生する 25-hydroxycholesterol (25HC) が HCV 感染肝細胞の miR-130b および miR-185 を介して SREBP2 や LDLR の発現を制御する事を報告し、マクロファージによる新たな抗ウイルス作用のメカニズムを提唱した。

(4) Innate immunity のセッションの Plenary Lecture では、M. Gale が肝細胞のみならず DC や Macrophage における HCV 感染後の自然免疫反応について、これまで得られている知見を概説した。L.A. Mckeating は IFN で刺激した HuH-7 細胞の培養上清中の HCV 粒子を解析し、IFN 刺激は粒子の分泌には影響を及ぼさないが、感染性を低下させることを明らかにした。さらに IFN は糖蛋白質の構造を変え、受容体への結合頻度を変化させていることを示し、IFN による迅速な感染性抑制の新たな阻害機構を示した。Y. Zhou はマクロファージが分泌するエクソソームが細胞内コミュニケーションを利用して HCV 感染肝細胞の TLR3 シグナルを活性化する事により、抗ウイルス作用を示す事を報告した。

(5) Adaptive immunity のセッションでは、P. Zhang が E2 epitope II(430-446aa) と、このエピトープを認識する中和活性を持たない抗体との共結晶から構造解析を行った結果を報告し

た。

(6) Vaccine のセッションでは、J. Law が組換え E1/E2 蛋白質ワクチンの臨床試験を行い、遺伝子型による効果の違いや、誘導された抗 E1/E2 抗体のエピトープ解析について報告した。G. Ahlen は従来の 2 針型ではなく、4 針型注射-エレクトロポレーション器を用いて、DNA 取込みの効率化を行った。この結果、従来型と比較して NS3/4A 蛋白質の発現が上昇し、DNA 投与部位では炎症応答や T 細胞応答の上昇が強く認められた。今後、この DNA の投与方法がヒトに応用され、DNA ワクチンに用いられる事が期待される。

(8) Animal Models and Cell Culture Systems のセッションでは、M. A. Scull および M. J. Evans がそれぞれ independent に HCV 感染のモデル動物としてマカクを利用した研究を報告した。特に後者の vivo での長期にわたる感染の報告は画期的であった。このモデル動物では免疫系が働いている事から、ワクチン研究等への応用が期待される。

第 22 回の本学会は来年 10 月にフランスのストラスブールで T. Baumert らにより開催される。

謝辞

本報告書の作製にあたり、国立感染症研究所ウイルス第二部 藤本陽博士、渡邊則幸博士の 2 氏にご協力を頂きました。ここに、心より感謝の意を表します。