

27C-pm10S

ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞における C 型肝炎ウイルス作用後の宿主応答の解析

○國戸 偉丸¹, 櫻井 文教^{1,2}, 高山 和雄^{2,4}, 脇田 隆字³, 立花 雅史^{1,2}, 水口 裕之^{1,2,4,5} (1阪大薬, 2阪大院薬, 3国立感染研, 4医薬基盤研, 5阪大 MEI セ)

【目的】C型肝炎ウイルス (HCV) は、全世界で約 2 億人の感染者がいるとされ、大きな問題となっている。HCV に感染すると、約 70% はウイルスキャリアとなる一方、約 30% は一過性の感染の後、治癒へと向かう。これは、感染初期における宿主の自然免疫応答とウイルスの感染・増殖能との攻防の結果であると推察され、その機構の解明は HCV 感染の予後を予測する上で重要な鍵となり得る。しかし、現在 *in vitro* HCV 感染モデルとして汎用される Huh7.5.1 細胞では、HCV ゲノムを認識して自然免疫を活性化する Retionic acid-inducible gene 1 (RIG-I) 遺伝子に変異しているために自然免疫応答が起こらないなど、感染初期の HCV に対する宿主応答を評価可能な細胞モデルはほとんど存在しないのが現状である。そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞 (iPS-Hepa) に着目し、HCV 作用後の iPS-Hepa の自然免疫応答能と HCV 感染・増殖について検討した。

【方法】ヒト iPS 細胞を分化段階に応じて、種々の液性因子存在下で培養することにより、iPS-Hepa を分化誘導した。iPS-Hepa にインターフェロン (IFN) 及び 2 本鎖 RNA を作用させ、IFN-stimulated genes (ISGs) の発現を定量的 RT-PCR により解析した。また、iPS-Hepa に HCV (JFH-1 株) を作用させ、HCV ゲノム量や HCV タンパク質の発現を検討した。さらに、各種サイトカインならびに ISG の発現を定量的 RT-PCR により測定した。

【結果・考察】iPS-Hepa では、ヒト初代肝細胞とほぼ同等レベルの各種自然免疫受容体ならびに関連シグナル分子の発現が認められた。また、iPS-Hepa に I 型 IFN を作用させることにより各種 ISGs の有意な発現上昇が認められた。さらに、HCV 作用後、ISGs の発現上昇が見られた。