

## 27C-pm11S

ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞の B 型肝炎ウイルス感染評価系への応用

○山本 達郎<sup>1</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>, 高山 和雄<sup>1,2</sup>, 立花 雅史<sup>1</sup>, 渡土 幸一<sup>3</sup>, 脇田 隆字<sup>3</sup>,  
飯島 沙幸<sup>4</sup>, 田中 靖人<sup>4</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,5</sup> ( <sup>1</sup>阪大院薬, <sup>2</sup>基盤研, <sup>3</sup>感染研, <sup>4</sup>名市大院医, <sup>5</sup>阪大 MEI セ )

【目的】 B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus; HBV) の感染・増殖機構の解明ならびに新規 B 型肝炎治療薬の開発に向けた最大の鍵は、ヒト初代培養肝細胞 (Primary human hepatocyte; PHH) と同等の性質を有し、HBV が感染・増殖可能で、汎用性の高い細胞評価系の開発である。一方、我々はヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞 (iPS-Hepa) の分化培養法の確立に以前より取り組んでおり、既に PHH に匹敵する特性を有する iPS-Hepa の分化誘導に成功している。そこで本研究では、我々が分化誘導した iPS-Hepa に HBV が感染・増殖可能か検討した。

【方法】 ヒト iPS 細胞から iPS-Hepa までの各分化段階における代表的な HBV 感染関連因子 (Hepatocyte Nuclear Factor 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ), Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) 等) の発現を定量的 RT-PCR により解析した。iPS-Hepa へ HBV 粒子を作用させた後、HBV ゲノム量を Real-time PCR で、培養上清中の HBs 抗原量を化学発光酵素免疫測定法で解析した。また HBV を作用させた iPS-Hepa に、抗 HBV 薬の Lamivudine を作用させたのち、細胞内 HBV ゲノム量を同様に測定した。

【結果・考察】 ヒト iPS 細胞から iPS-Hepa へ分化するにつれ、種々の HBV 感染関連因子の発現増加が観察された。特に iPS-Hepa 細胞における HNF4 $\alpha$  や NTCP 等の発現は PHH と同程度であった。また iPS-Hepa へ HBV を作用させたところ、経時的に HBV ゲノムが増加するとともに、培養上清中に HBs 抗原が検出されたことから、iPS-Hepa に HBV が感染することが示された。さらに Lamivudine を作用させたところ、細胞内 HBV ゲノム量の有意な減少が認められた。従って、iPS-Hepa は HBV が感染・増殖が可能であり、HBV 感染評価系として利用可能であることが示された。