

27X-am06S

ヒト iPS 細胞由来肝細胞の B 型肝炎ウイルス *in vitro* 感染評価系への応用

○三谷 成二¹, 櫻井 文教¹, 山本 達郎¹, 高山 和雄^{1,2,3,4}, 立花 雅史¹, 渡土 幸一⁵, 脇田 隆宇⁵, 飯島 沙幸⁶, 田中 靖人⁶, 水口 裕之^{1,2,7} (¹阪大院薬, ²医薬健康研, ³京阪神コンソ, ⁴JST さきがけ, ⁵国立感染研, ⁶名市大院医, ⁷阪大 MEI セ)

【目的】B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染を原因とする B 型肝炎は、慢性感染のうち一部の患者では肝硬変や肝がんへと進行すること、我が国でも約 100~150 万人の持続感染者が存在することから大きな問題となっている。抗 HBV 薬としては現在、逆転写阻害剤が第一選択薬であるが、HBV を細胞内から完全に排除することはできないことから革新的抗 HBV 薬の開発が急務である。抗 HBV 薬の開発に向けては HBV の生活環を再現可能な *in vitro* 感染評価系が必要不可欠であるが、現在 HBV *in vitro* 感染評価系として主に用いられているヒト初代培養肝細胞は入手の制限やロット差などから汎用性、再現性に問題がある。そのため、同一ロットの細胞が大量供給可能であるヒト iPS 細胞から分化誘導した肝細胞 (ヒト iPS 細胞由来肝細胞) が HBV *in vitro* 感染評価系として期待されている。そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来肝細胞の HBV *in vitro* 感染評価系としての有用性を評価した。

【方法】HepG2. 2. 15. 7 細胞由来 HBV 粒子をヒト iPS 細胞由来肝細胞に作用させた後、細胞内の HBV 由来 RNA 量および HBV ゲノム DNA 量、培養上清中の HBs 抗原量を測定した。さらに既存の抗 HBV 薬である逆転写阻害剤 (エンテカビル) や侵入阻害剤 (Myrcludex-B) の HBV 感染抑制能を評価した。

【結果・考察】ヒト iPS 細胞由来肝細胞において HBV 作用後、HBV pre-genomic RNA および single-stranded HBV ゲノム DNA が検出された。また培養上清中に HBs 抗原が持続的に検出されたことから、ヒト iPS 細胞由来肝細胞に HBV が感染していることが示された。さらにエンテカビルおよび Myrcludex-B によりヒト iPS 細胞由来肝細胞への HBV 感染が有意に抑制された。以上の結果より、ヒト iPS 細胞由来肝細胞が HBV *in vitro* 感染評価系として有用であることが示された。