



B 型肝炎ウイルスに対する認識の仕組みを解明

－B 型肝炎ウイルスの病態解明と創薬応用への基礎－

研究成果のポイント

- ・ B 型肝炎ウイルスの自然免疫センサー分子として RIG-I¹⁾ を同定し、ウイルス認識に関する仕組みを解明。
- ・ RIG-I がセンサー分子のみならず、直接的な抗ウイルス因子としての働きを持つという新しい局面を見出した。
- ・ RIG-I による B 型肝炎ウイルス複製阻害の仕組みに基づいた新たな視点から B 型肝炎に対する創薬応用が期待される。

研究成果の概要

B型肝炎ウイルス（HBV）は、現在世界全体で約4億人、国内においては、100万人を超える多数の人が持続的に感染しており、ヒト肝細胞に感染し、肝炎のみならず、進行して肝硬変やがんにも発展する危険性があるため、大変問題になっているウイルスです。しかし、その病態は十分には解明されていませんでした。今回、免疫の最も初期の段階（自然免疫）において、ヒト肝細胞へ侵入・感染したHBVがどのように認識されるかということについて研究を進めました。その結果、生体内でHBVの認識（感知）に関わるセンサー分子（RIG-Iという名前のタンパク質）を同定しました。さらに、この認識の仕組みの詳細を明らかにし、このRIG-IはHBVの認識という局面のみならず、直接ウイルスの増殖を抑える作用もあり、“dualな機能”をもって感染防御に働くということも新たに見出しました。また、今回の結果を応用させて、ヒト肝臓を移植したヒト化マウスモデルを用いた実験で新たな視点からのB型肝炎治療の創薬を支持する結果も得ることができました。

論文発表の概要

研究論文名：The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus（RIG-IはB型肝炎ウイルスに対して自然免疫センサーと直接的な抗ウイルス因子の両方の働きで機能する）

著者：佐藤精一¹、李凱¹、亀山武志¹、林隆也¹、石田雄二²、村上周子³、渡邊綱正³、飯島沙幸³、櫻井遊⁴、渡士幸一⁵、堤進³、佐藤悠介⁴、秋田英万⁴、脇田隆字⁵、Charles M. Rice⁶、原島秀吉⁴、

小原道法⁷, 田中靖人³, 高岡晃教¹ (¹北海道大学遺伝子病制御研究所及び総合化学院, ²株式会社フェニックスバイオ, ³名古屋市立大学医学研究科, ⁴北海道大学大学院薬学研究院, ⁵国立感染症研究所, ⁶米国ロックフェラー大学, ⁷公益財団法人東京都医学総合研究所)

公表雑誌: *Immunity* (米国の免疫学雑誌)

公表日: 日本時間 (現地時間) 2015 年 1 月 1 日 (木) 午前 2 時

(米国東部時間 2014 年 12 月 31 日 (水) 12 時)

研究成果の概要

私たちのからだを構成する細胞には、侵入してきたウイルスや細菌などの病原体を感知する警報装置のようなもの (センサー分子) が複数存在していることが明らかとなりました。私たちには、このセンサー分子によって病原体の構成成分の一部 (ウイルスでは特に RNA や DNA の核酸が認識の対象となる) を感知することで、効率よく免疫系を活性化し、病原体を排除するという巧妙な感染防御の仕組みが、生まれながらにして備わっています。この仕組みを免疫の中でも「自然免疫」と呼び、特に、この自然免疫系における基本概念の確立については、2011 年のノーベル生理学・医学賞の研究対象になったことでも注目されている研究領域です。今回着目した B 型肝炎ウイルス (HBV) は DNA ウイルスであり、ヒト肝細胞に感染し、肝炎のみならず、進行して肝硬変やがんにも発展する危険性があるため、大変問題になっているウイルスです。しかしその病態は十分には解明されていません。そこで、今回、我々は、HBV がヒト肝細胞に感染した際のセンサー分子は何か、また HBV を認識した後どのような免疫応答が起こるのかについて、自然免疫に着目して研究を進めました。

DNA ウイルスである HBV が、これまで細胞内の RNA センサーとして知られていた RIG-I によって認識されることを見出しました (補足図の①)。RIG-I は、HBV が感染したヒト肝細胞において、ウイルス複製途中に出現する特定のウイルス RNA (pregenomic RNA ; pgRNA)²⁾ を認識し、その下流で抗ウイルス活性のある III 型インターフェロン³⁾ を産生し、感染防御を誘導することを明らかにしました。一方で、RIG-I はセンサー分子としてのみならず、直接的にウイルスの複製を阻害する新しい働きも持っていることも発見しました (補足図の②)。このように、ヒトの肝細胞内において RIG-I は HBV に対するセンサーとして自然免疫応答を活性化するのみにならず、直接的な作用で抗ウイルス因子としても機能し、この両面からの作用を介して HBV に対する自然免疫感染防御に働いていることを明らかにしました。今回明らかにした RIG-I による複製阻害の仕組みに基づいた新たな視点からの B 型肝炎治療の創薬を支持する結果が、ヒト肝臓を移植したヒト化マウスモデルを用いた実験で得られました。

HBV には世界全体で約 4 億人が持続感染していると推定されており、国内においては、100 万人を超える患者がおり、社会的にも解決すべき重要な疾患です。このような問題に対して本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (B 型肝炎創薬実用化等研究事業: 研究代表者 田中靖人教授 (名古屋市立大学)) のプロジェクト内研究の 1 つとして行われたものです。今回の研究では、HBV のセンサーを同定し、その認識機構の一端を明らかにしたのみならず、デコイ核酸⁴⁾ によるウイルス抑制の可能性を示唆する結果も得られ、今後は新たな視点での HBV 治療における創薬の展開が期待されます。

[用語説明]

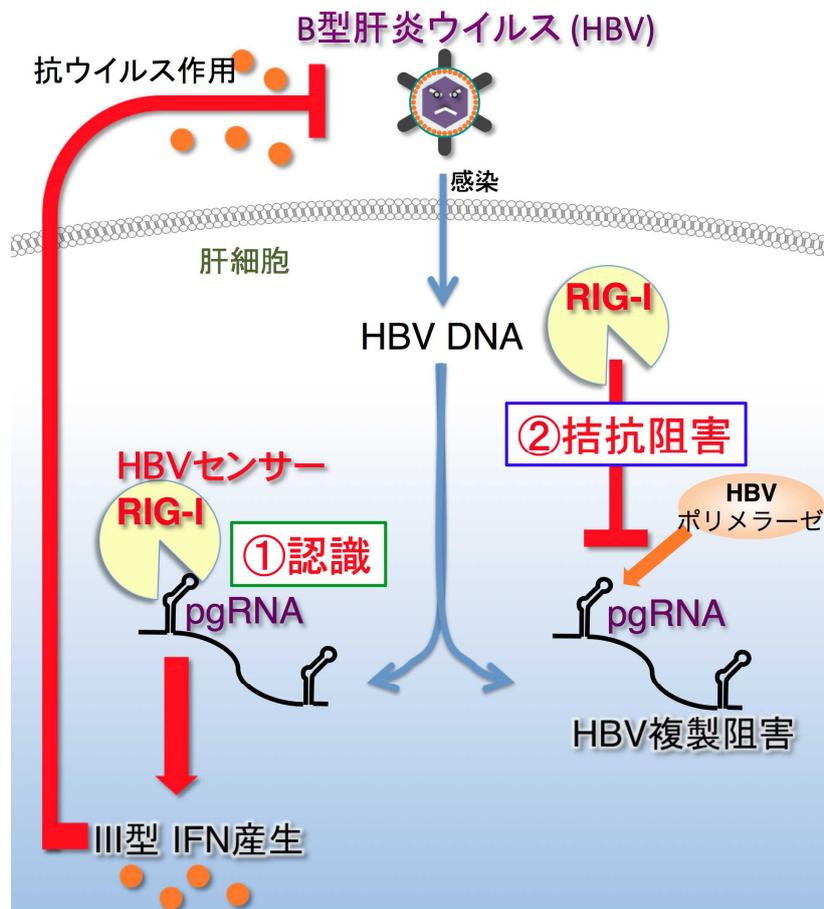
- 1) RIG-I (リグ アイ: retinoic acid-inducible gene-I): 細胞質においてウイルス由来の RNA を認識し、抗ウイルス作用を示すインターフェロンの産生を誘導するセンサー分子で、インフルエンザウイルスや C 型肝炎ウイルスなどのセンサーであることが報告されている。
- 2) Pregenomic RNA (pgRNA): HBV 感染時に肝臓細胞でみられる複製途中の RNA であり、ウイルス逆転写酵素により HBV のゲノム DNA となる鋳型 RNA のこと。5' 末端に存在する ϵ 領域は、ステムループを形成する二次構造を有し、ここにウイルスのポリメラーゼが結合することで複製過程がスタートする。

- 3) III型インターフェロン：IFN- λ で3つのアイソフォーム（IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3）からなる。インターフェロンは、自然免疫応答において代表的な抗ウイルス作用を有するサイトカイン（タンパク質）であり、現在3つのタイプが知られている。III型インターフェロンは、I型インターフェロンであるインターフェロン α （IFN- α ）やインターフェロン β （IFN- β ）と同様に抗ウイルス活性を示す。これらのI型からIII型インターフェロンに対する特異的な受容体複合体が各々異なる。
- 4) デコイ（decoy）核酸：本来の核酸の一部、あるいは類似させ、本来の機能を失った核酸である。ここで用いたデコイ核酸は、pgRNAの一部（ ε RNA）であり、本来のpgRNAと同様にHBVポリメラーゼに結合でき、pgRNAがHBVポリメラーゼに結合するのを阻害する、いわゆる“おとり（decoy）”の核酸。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 所長・教授 高岡 晃教（たかおか あきのり）
 TEL：011-706-5020/5536 E-mail：takaoka@igm.hokudai.ac.jp
 ホームページ：http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/

[補足図]



補足図：B型肝炎ウイルス（HBV）に対する自然免疫感染防御でのRIG-Iの2つの役割

- ①RIG-Iが、ヒト肝細胞においてHBVのセンサー分子として、ウイルス複製途中に出現する特定のウイルスRNA（pgRNA）を認識し、III型インターフェロン発現誘導を通して抗ウイルス作用を発揮。
- ②RIG-Iが、ウイルスの複製に関わるHBVポリメラーゼがpgRNAに結合するのを競合的に阻害する、直接的な抗ウイルス作用。