

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 モッサン サイド

本研究はC型肝炎ウイルス(HCV)の慢性化の機序を明らかにするため、HCVのチンパンジーへの感染実験において、生体中でこのウイルスが獲得した変異ウイルスのライフサイクルや感染宿主に与える影響を解析したものである。

HCVの培養細胞感染実験系で用いられるJFH-1株が分離された患者血清、および培養細胞内で生成されたJFH-1ウイルスを用いチンパンジーへの感染実験を行った。ウイルス量がほぼ等量になるよう調整した患者血清および培養細胞生成ウイルスの接種により両方のチンパンジーでHCVの感染が確認された。感染成立時および感染経過中のHCVの全長塩基配列をシーケンスし、感染経過中に出現してきた変異変異を持ったJFH-1株が培養細胞中での増殖複製においてどのような特徴を示すかについて解析を行った。

その結果、上記感染実験で得られた変異を持ったJFH-1株は下記のような特徴を有していた。

1. 患者血清および培養細胞内生成ウイルスを感染させたチンパンジーにおいて感染後期に得られた株は、培養細胞内での複製効率は低下していた。
2. しかしこれら感染後期に得られた株では、培養細胞内での感染性ウイルス粒子の生成効率が増強していた。そして、その結果として、培養上清中に放出されるウイルスの量は通常のJFH-1株や感染初期に得られた株と比較し高値を示した。また、その特徴は患者血清を接種したチンパンジーの感染後期に得られた株で顕著に認められた。
3. 患者血清接種チンパンジーの感染後期に得られた株のこれらの特徴は、キメラウイルスによる検討の結果から、複製効率の低下には非構造領域の変異が、感染性ウイルス粒子生成効率の増強にはコアからNS2領域の変異が関与していることが明らかとなった。

4. さらに、患者血清接種チンパンジーの感染後期に得られた株は、感染細胞にサイトカインで誘導されるアポトーシスに対する感受性を低下させていた。

HCVは生体内での感染を維持する課程において、宿主の免疫反応からの回避や自身の増殖伝播能による選択の結果、感染を保持するために有利な変異を蓄積していると考えられる。本研究の結果から、細胞内での低い複製能と高い感染性ウイルス粒子生成能、さらに宿主免疫反応により誘導されるアポトーシスへの耐性能が、感染の維持や慢性化に関与している可能性が示された。本研究の成果はこれまで謎であった HCV 感染慢性化機序の解明に寄与するものと考えられ学位の授与に値する。