



令和 4 年 3 月 1 日

肝細胞に感染した B 型肝炎ウイルスが、細胞内の免疫を
回避するメカニズムを解明 ～新規治療法開発に繋がる可能性～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染により、肝細胞における tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor 3 (TRAIL-R3) の発現が亢進する。
- TRAIL-R3 はデコイレセプターとして働くため、HBV 感染により肝細胞における TRAIL 依存性のアポトーシス (※1) と TRAIL によるウイルス複製抑制が回避されることを明らかにした。
- この免疫回避機構をターゲットとした HBV 完全排除に向けた新規治療法開発に繋がる可能性がある。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科医療イノベーション共同研究講座 茶山一彰教授は、広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学との共同研究により、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染に伴い、肝細胞の TRAIL-R3 発現が亢進することを示し、HBV の TRAIL-R3 を介した細胞内免疫回避のメカニズムを明らかにしました。

本研究成果は、2022 年 3 月 1 日 (日本時間) に米国感染症学会誌「The Journal of Infectious Diseases」に publish されました。

【発表論文】

- 掲載誌 : The Journal of Infectious Diseases
- 論文タイトル : HBV upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes for escaping both cell apoptosis and suppression of their replication by TRAIL
- 著者名 : Yosuke Suehiro, Masataka Tsuge, Mio Kurihara, Takuro Uchida, Hatsue Fujino, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Grace Naswa Makokha, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Hiromi Abe-Chayama, Tomokazu Kawaoka, Daiki Miki, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, C. Nelson Hayes, Takashi Fujita, Kazuaki Chayama
- DOI : 10.1093/infdis/jiac044
- URL :
<https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiac044/6534478>

【背景】

世界では約 2 億 5 千万人の人々が B 型肝炎ウイルス (HBV) に感染しています。B 型慢性肝炎患者においては、インターフェロン製剤や核酸アナログ製剤を用いた抗ウイルス治療により、ウイルス増殖を抑え、肝疾患の進展を防ぐことが可能です。

しかし、依然としてウイルスの完全排除は困難であり、生涯に渡る治療を必要とするため、新しい治療法の開発が望まれます。

HBV は細胞内シグナルを制御することで宿主の免疫反応から逃れることが知られています。TRAIL は T 細胞、NK 細胞、単球などの活性化した免疫細胞から分泌され、正常細胞には反応せず、がん細胞やウイルス感染細胞などにアポトーシスを引き起こし、恒常性の維持に関与しています。また、TRAIL には HBV 複製を抑制する作用があることが報告されています。TRAIL の受容体は複数同定されており、TRAIL-R1・2 はアポトーシスを引き起こすシグナル伝達に関与しますが、TRAIL-R3・4 はデコイとして働き、過剰なアポトーシスシグナルに対して抑制的に作用します。

近年、この TRAIL-R3 のがん細胞に対する機能に関する研究報告は見られるものの、ウイルス感染への関与に関してはあまり明らかにされていません。

【研究成果の内容】

ヒト肝細胞移植マウス（※2）、あるいは初代培養ヒト肝細胞（※3）や肝がん細胞株において HBV 感染により TRAIL-R3 の発現が亢進していることが確認されました。また、この TRAIL-R3 の発現亢進は核酸アナログ治療により抑制されました。

肝がん細胞株を用いた検討では、TRAIL-R3 の転写は、転写開始点から-969~-479 塩基上流の TRAIL-R3 プロモーター上で制御され、その転写は NF- κ B シグナルの活性化を介して、HBx 蛋白（※4）によって制御されることを示しました。

細胞を TRAIL で処理すると HBV 持続発現細胞において非発現細胞に比して TRAIL 関連アポトーシスが抑制され、TRAIL-R3 を過剰発現させた細胞に HBV を感染させると HBV 複製が亢進しました。

これらの結果から、HBV は肝細胞に感染後、TRAIL-R3 の発現を亢進させ、TRAIL による肝細胞のアポトーシスやウイルス複製抑制から回避していることが明らかとなりました。

【今後の展開】

今回解明された HBV の免疫回避機構は、HBV の完全排除を目指す新規治療ターゲットとなり得るものです。今後、新しい治療が開発され、HBV の完全排除が可能にあることが期待されます。

【用語説明】

（※1）アポトーシス：細胞の死の一種であり、構成する組織をより良い状態に保つため能動的に起こります。ウイルスに感染した細胞の処理や、がん化した細胞を排除するために起こることもあります。

（※2）ヒト肝細胞移植マウス：肝臓がヒト肝細胞に置き換えられたマウスです。HBV はヒト肝細胞には感染しますが、マウス肝細胞には感染できません。肝障害を引き起こすウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーターを高発現する免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植することによりマウス肝臓がヒト肝細胞に置き換わり、HBV の感染が可能になります。

（※3）初代培養ヒト肝細胞：ヒト肝細胞キメラマウスの肝臓から採取した新鮮肝細胞です。ヒト型の肝機能が高く維持された非凍結のヒト肝細胞で、HBV が持続感染します。

（※4）HBx 蛋白：B 型肝炎ウイルスが産生する蛋白の一つです。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科 医療イノベーション共同研究講座

茶山 一彰

Tel：082-257-2022

E-mail：chayama@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 2枚（本票含む）