

委員発言要旨資料

宮村委員

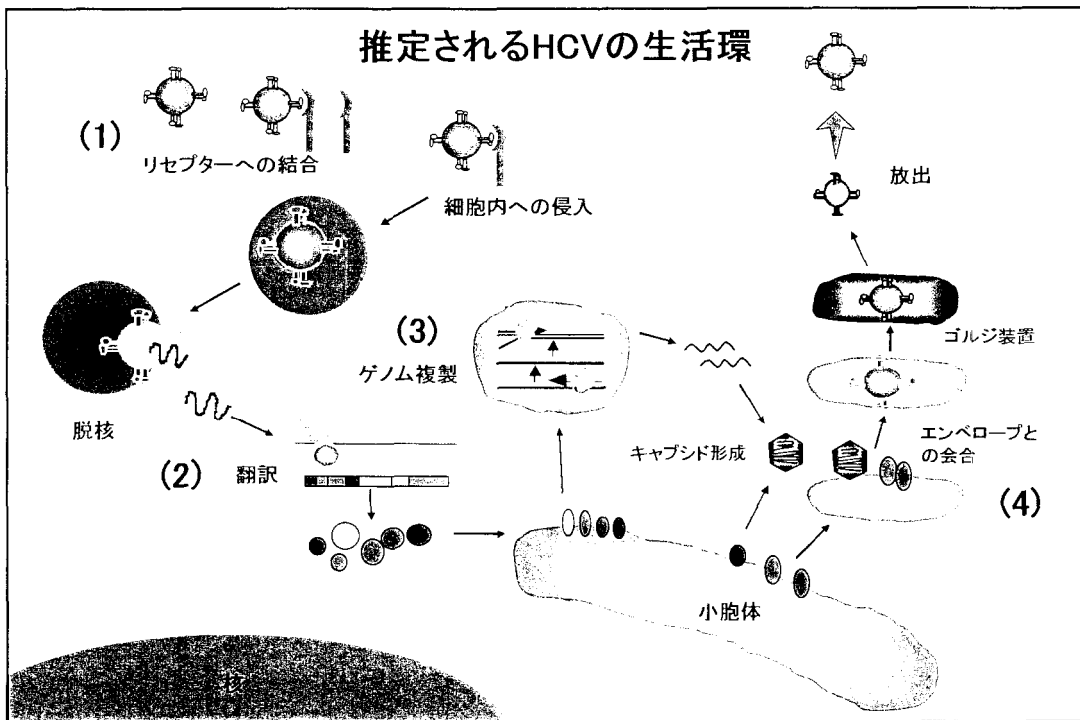
C型肝炎対策の基本

1) ウイルスキャリアからの発症阻止

2) evidenceに基づいたウイルス排除法の確立

国立感染症研究所
宮村 達男

厚生労働省 C型肝炎専門家会議
2005. 5. 25

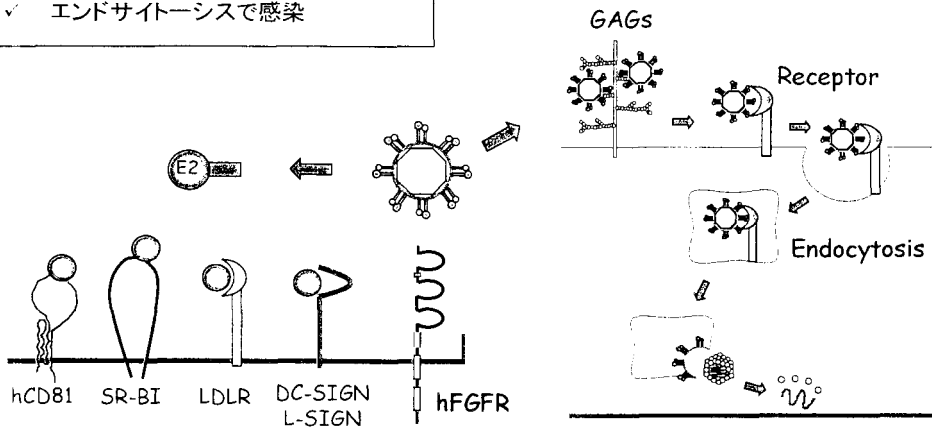


(1) リセプターへの結合～細胞内への侵入

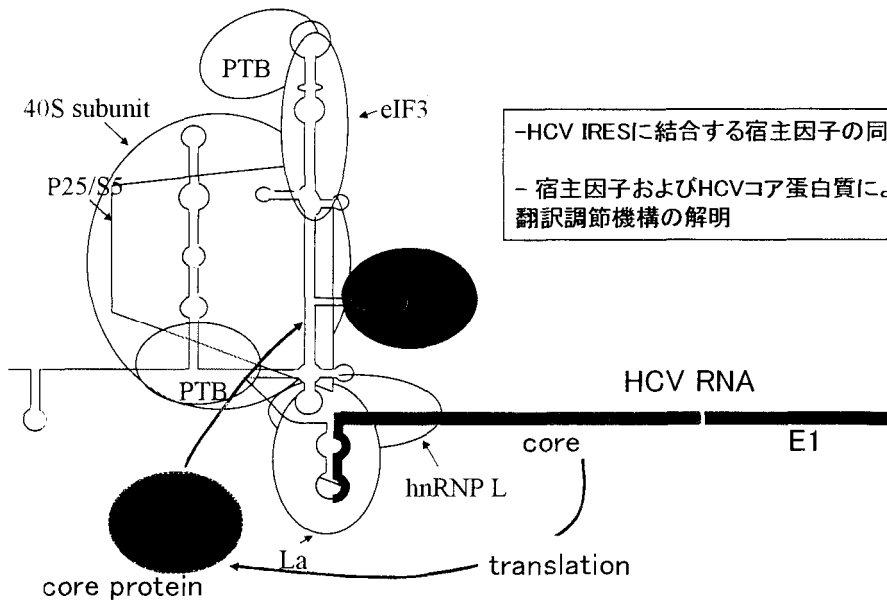
これまでに明らかになったこと

- ✓ 硫酸多糖類が関与
- ✓ E1とE2両方のエンベロープが必要
- ✓ エンドサイトーシスで感染

真のリセプター分子は何か？

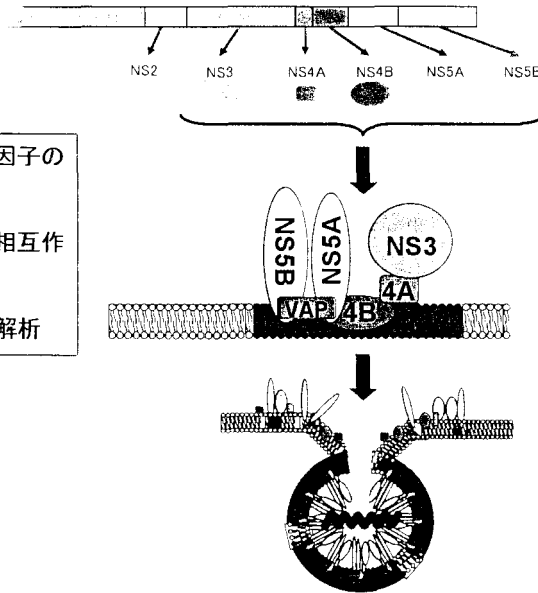


(2) IRES依存的なウイルス蛋白質の翻訳



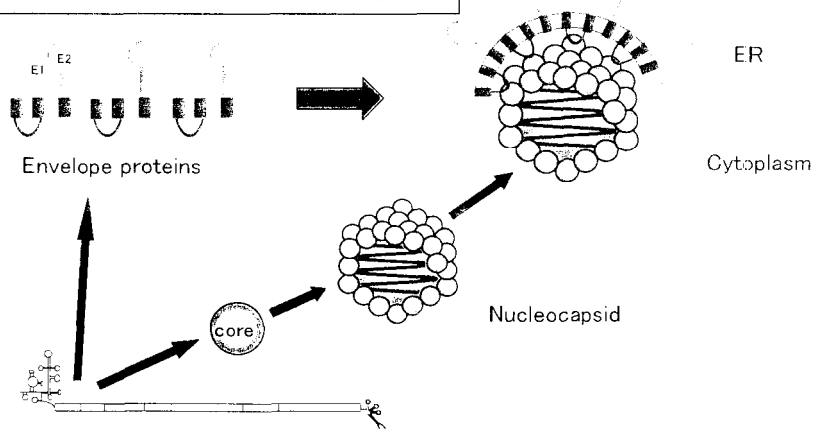
(3) ゲノムRNAの複製

- HCV 複製複合体を形成する宿主因子の同定
- HCV 非構造蛋白質、宿主因子の相互作用様式の解明
- HCV複製複合体の生化学的性状解析



(4) ウイルス粒子の形成

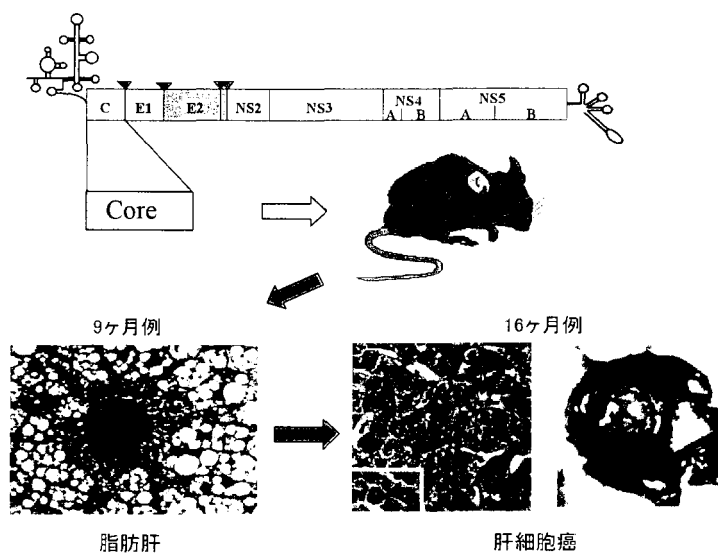
- コア蛋白質、ゲノム RNAによるヌクレオキャプシド形成機構の解明: RNAパッケージングシグナルの同定
- エンベロープE1、E2蛋白質の相互作用の解明
- ヌクレオキャプシドとエンベロープの会合様式の解明



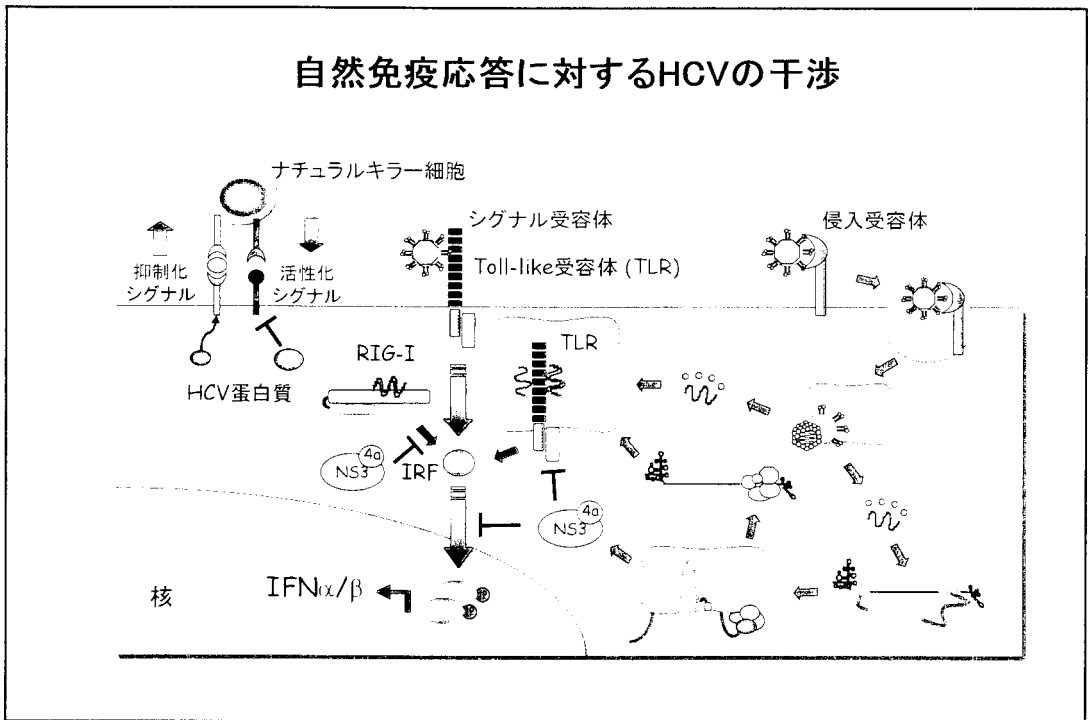
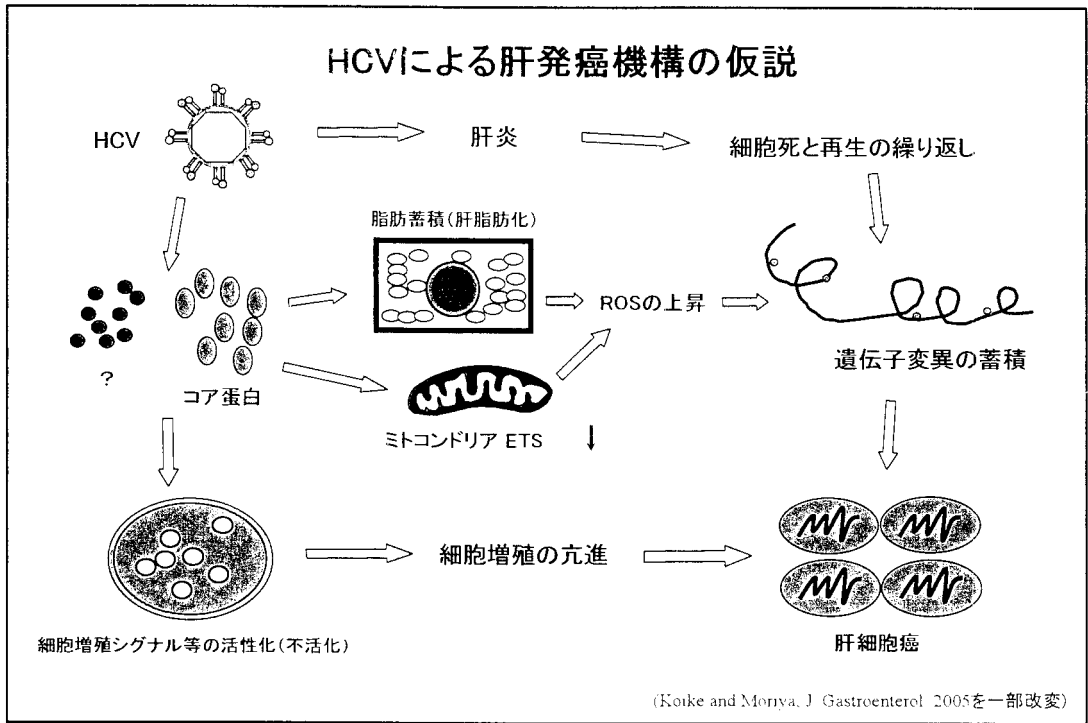
HCV感染が宿主細胞へ及ぼす影響

- ✓ 細胞障害性T細胞の応答
肝細胞、肝組織障害の発症
- ✓ 細胞増殖、アポトーシス、脂質代謝等のシグナル系への影響
肝細胞の脂肪化、がん化の誘発
- ✓ 液性免疫の応答
中和抗体が誘導されにくい
- ✓ 自然免疫応答に対する干渉作用
持続感染の成立
- ✓ 肝臓外でのウイルス増殖と肝外病変の発症

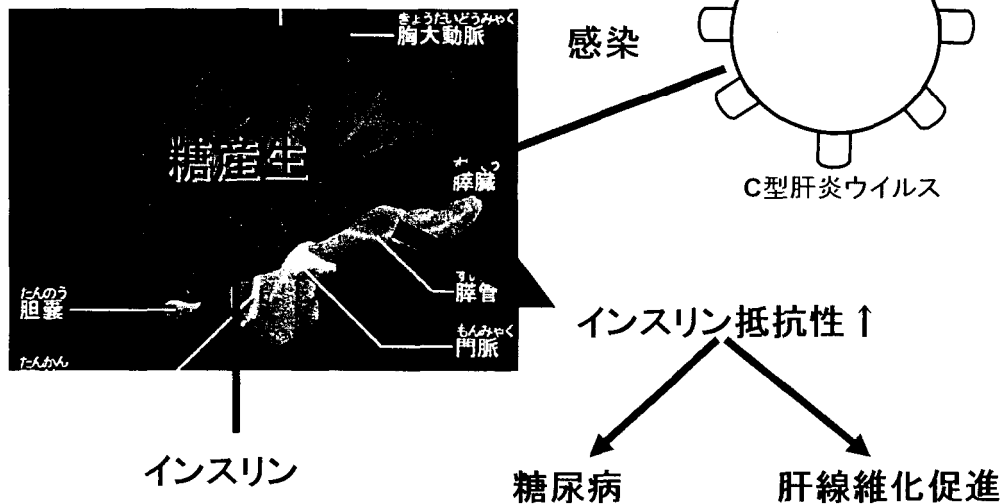
コア蛋白質を発現するトランスジェニックマウスでの肝発癌



(Moriya *et al.*, Nature Med., 4, 1998)



C型肝炎と糖尿病

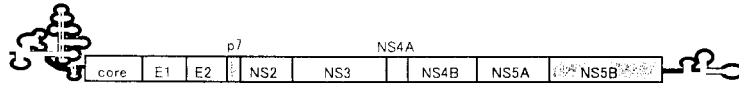


C型肝炎研究に有用な実験系の開発

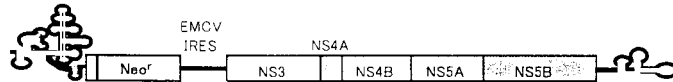
- HCVが効率よく感染、増殖する培養細胞系の確立
 - RNA複製能の高いHCV cloneの選択
 - 肝臓分化機能を維持した培養細胞の利用
 - ウイルス様粒子等を利用した感染実験法
- チンパンジー以外の感染、増殖モデル動物の作出
 - ツパイ/HCV感染、タマリン/GBV-B-HCVキメラウイルス等
- 小動物による病態モデルの改良
 - トランスジェニックマウスによる肝疾患モデル

HCV複製実験に用いられるウイルス遺伝子

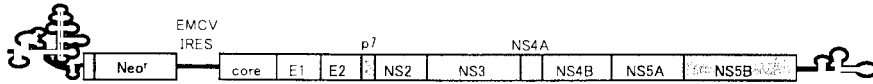
HCV genome



Subgenomic dicistronic HCV RNA (replicon)

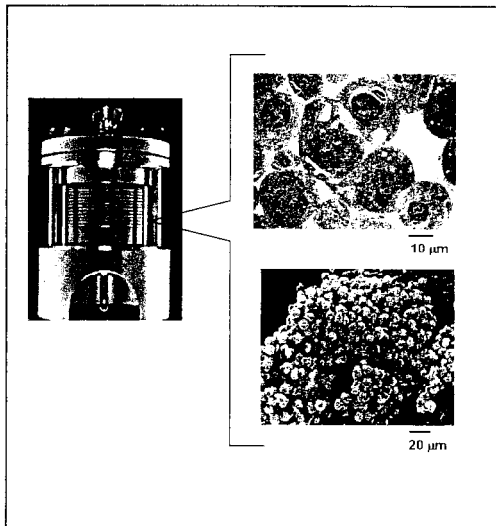


Genome-length dicistronic HCV RNA

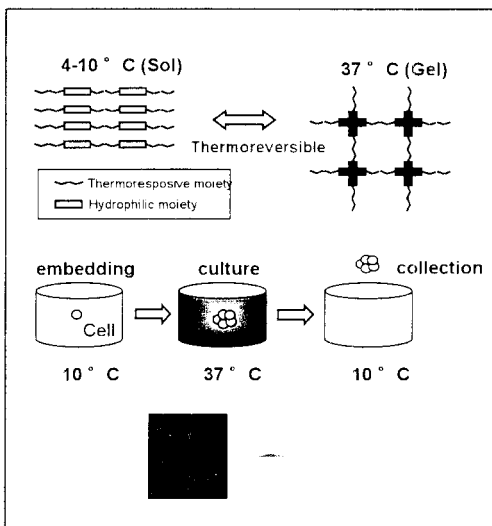


三次元培養肝細胞を用いたHCV増殖系

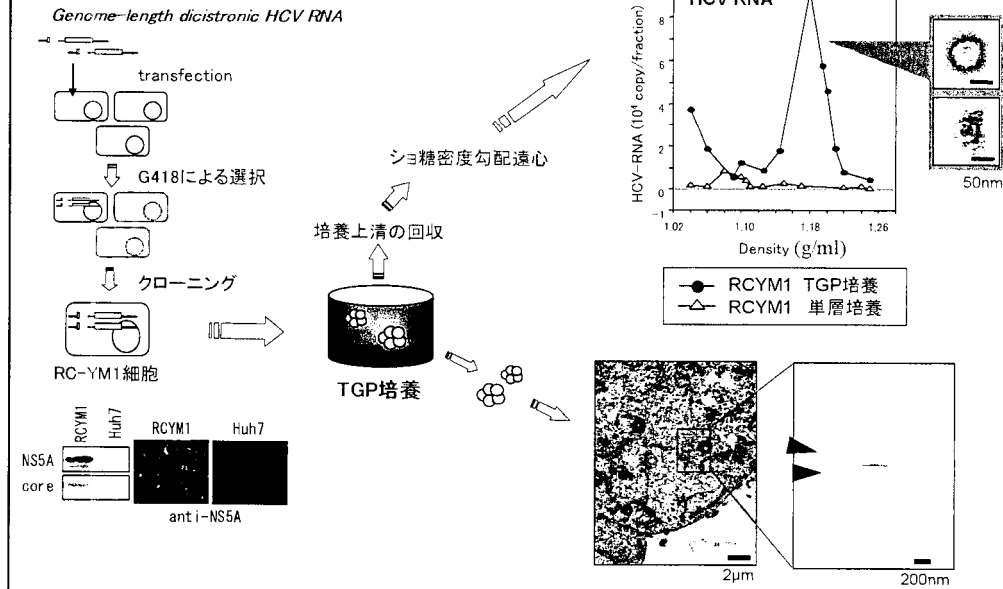
Radial Flow Bioreactor (RFB)



Thermoreversible Gelation Polymer (TGP)

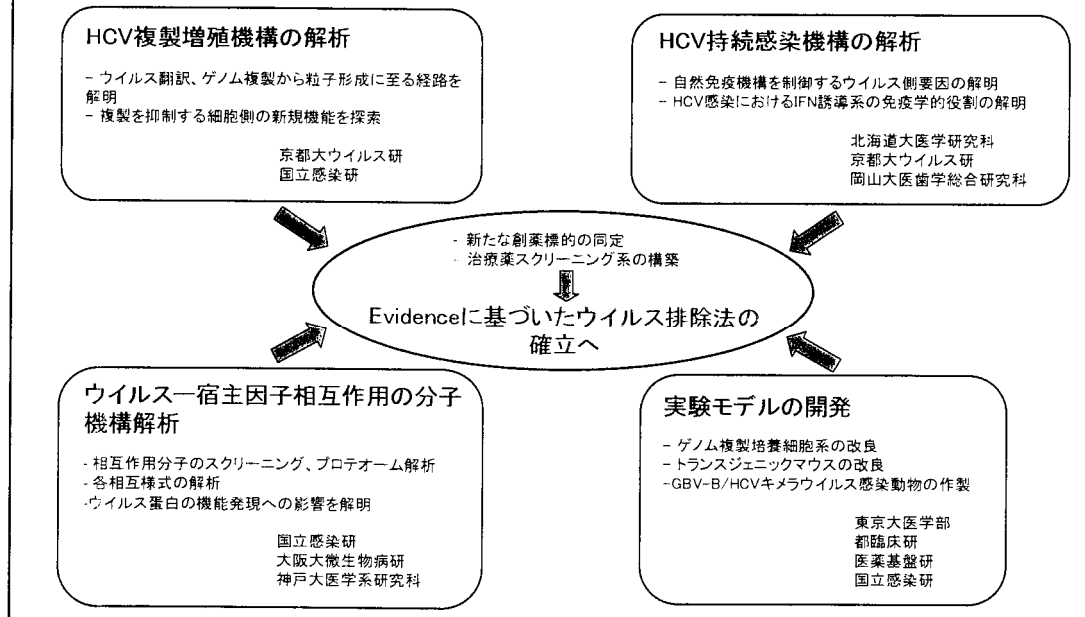


TGP三次元培養系でのHCV粒子産生



C型肝炎の治療とキャリアからの発症予防に関する基盤研究

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)



効果的なC型肝炎治療法の開発に重要な研究領域

