

数理モデルと肝炎ウイルス解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 渡士 幸一 (Koichi Watashi)

National Institute of Infectious Diseases, Department of Virology II

肝炎ウイルス、特に B 型および C 型肝炎ウイルス(HBV, HCV)の全世界での感染者はそれぞれ約 3.5 億人、1.7 億人にのぼるといわれる。これらウイルス感染からは肝硬変、肝細胞がん等の慢性肝疾患が発症することから、既感染者からの病態進展阻止、ならびに新規感染の抑止は大きな公衆衛生上の問題である。抗ウイルス薬やワクチンの開発には、ウイルスがどのように増殖するかを知ることが必須であることから、これまで細胞内におけるウイルス動態機構に関する研究が精力的になされてきた。生命医学分野における研究手法の発達とともに、これまでウイルス学的、病態学的、遺伝学的、生化学的、分子生物学的アプローチ等による分析的手法が明らかにする知見を利用することで、これまでに抗ウイルス薬等の開発が達成され、これら研究手法がこの分野の科学の発展、治療法の開発に果たした貢献は非常に大きい。

これら実験科学的手法によっては主に、1) ウイルス生活環の各ステップに関わるウイルス性、細胞性因子、2) これら因子同士が関わる分子と分子の相互作用、3) 異なるウイルス株間での動態の相違、等が明らかになってきた。しかしながら一方で、4) 全体の何パーセントのウイルスに感染性があるのか、5) 一つのウイルスは何時間で生活環を一周するのか、6) 異なるウイルス株間では生活環のどのステップがどれほど異なるのか、等の疑問に答えることは難しい。これら 4) から 6) に関しては、実験科学的手法とともに数理モデルを利用することにより明らかにできる可能性がある。

私たちは培養細胞への HCV 感染の経時的広がりを定量した。この際、感染の広がりが早い J6JFH1 株と、遅い JFH1 株を比較し、それぞれの感染細胞数、総細胞数、細胞あたり HCV RNA 量、放出された HCV RNA 量と感染力価等を経時的に定量した。今後これらの定量値と構築した数理モデルを用いて解析を進める。

ウイルスの細胞内動態情報をもとに、抗ウイルス剤の開発を進めることができる。HCV の生活環に関してこれまでわかっていることとして、肝細胞へのウイルス「吸着/侵入」の後、「脱殻」、「翻訳」、「RNA 複製」、「会合」、「輸送/出芽」、「放出」過

程を経てウイルスを増幅する。HCV に関してはこれまでプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、シクロフィリン阻害剤等が臨床開発中であるが、これらはすべて主に RNA 複製ステップを阻害する抗 HCV 剤である。HCV 生活環のこれ以外のステップも抗 HCV 剤の標的となるかどうかを我々が実験科学的手法によって検証すると、例えばランダム化合物スクリーニングにより得られた抗 HCV 化合物の特性を解析することにより、輸送／出芽のステップを細胞性 phospholipase D が制御しており、これが抗 HCV 剤の新規標的になる可能性が考えられた。このように HCV に関しては、実験科学的手法により抗ウイルス剤の新規標的が明らかになってきている。一方 HBV に関しては抗ウイルス剤の標的因子、標的ステップがほとんど明らかになってこない。よって生活環のそれぞれのステップが抗ウイルス剤の標的になるかどうかを詳細に特性解析する必要がある。

HBV は肝細胞への「吸着／侵入」の後、「核移行／cccDNA 形成」、「転写」、「キャプシド形成／会合」、「逆転写／DNA 合成」、「輸送」、「放出／DNA 再利用」等のステップを経てウイルスを増幅する。これまでは「逆転写／DNA 合成」が主な創薬標的ステップと考えられていたが、例えば「放出／DNA 再利用」の様式を一例に以下考察を加える。このステップは、エンベロープを被った core 粒子が一部は細胞外に放出され、残りの一部は core 粒子のエンベロープが脱落し再び核内移行することにより cccDNA 形成に使用されるというものである。このステップの機構は多くが不明であり、放出／DNA 再利用のどちらの経路が量的に主であるのか、つまり放出／DNA 再利用の比も現在までに明らかになっていない。これら二つのうちより主な経路を阻害する戦略が抗 HBV 剤開発に有用となる可能性があるが、それとともにこれは HBV のウイルスとしての特徴そのものの理解に非常に重要である。この放出／DNA 再利用の比は、細胞内 HBV DNA, HBV RNA とともに細胞外 HBV DNA を経時的に定量し、数理モデルを用いることにより明らかにできると考えられる。

以上のように実験科学的手法とともに数理モデルを利用することにより、ウイルスの細胞内動態とともに、抗ウイルス剤開発戦略の選択にも有用な知見を与えることができると考えられ、今後この方面の研究の進展が期待される。