

B型肝炎ウイルスとAPOBECファミリー

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46611

B型肝炎ウイルスと APOBEC ファミリー

村松正道 喜多村晃一 若江亨祥

金沢大学医薬保健学総合研究域医学系 分子遺伝学

郵便番号920-8640 石川県金沢市宝町13番地1

TEL: 076-265-2176 FAX: 076-234-4225

muramatu@med.kanazawa-u.ac.jp

Hepatitis B virus and APOBEC family

Masamichi Muramatsu, Kouichi Kitamura, Kousho Wakae

Department of Molecular Genetics, Kanazawa University

Graduate School of Medical Science

13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8640, Japan.

ダイジェスト

B型肝炎ウイルスは、日本人の肝がんの原因として非常に重要なウイルスであるが、このウイルスが生体内でどのように排除されているかは未解明である。本稿では APOBEC ファミリーの B型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス活性の分子機構を概説する。

APOBEC3 が HIV-1 の逆転写のいずれかのプロセスに作用し抗ウイルス活性を示すことが報告されて以来、APOBEC タンパクが新しいタイプの抗ウイルス因子として脚光を浴びることとなった。逆転写を必要とするウイルスで忘れがちなウイルスとして B型肝炎ウイルス (HBV) がある。APOBEC3 の HIV-1 への抗ウイルス活性が報告されて間もなく、HBV もやはり APOBEC タンパクの抗ウイルス活性の標的になることが報告された。HIV-1 への抗ウイルス作用と類似するところも多々あるが、HBV は肝細胞特異的感染症であり、感染細胞の核にウイルスエピゾーム DNA を形成するなど、HBV にユニークな点もある。本稿では APOBEC タンパクの抗 HBV 活性及び病態形成との関連を概説する。

モノクロ印刷希望

B型肝炎ウイルスと APOBEC ファミリー

村松正道 喜多村晃一 若江亨祥

1. はじめに

APOBEC ファミリーは、DNA や RNA 上のシトシンをウラシルに変換する酵素群である。2000 年にはこのファミリーには APOBEC1, APOBEC2, AID が分類されていた。当時、少なくとも APOBEC1 が RNA 編集酵素であり、AID が抗体遺伝子の改変現象を司る機能を持つことが知られていた。2002 年ヒトゲノムプロジェクトの進展にともないヒト 22 番染色体に AID と類似した未知の遺伝子配列が 7 つクラスターを形成していることが報告され APOBEC 3 と命名された。その翌年に APOBEC3 が HIV-1 の抗ウイルス活性を示すことが報告され、APOBEC 3 タンパク質が新しいタイプの抗ウイルス因子として注目されることとなった。B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) も、HIV-1 と同様に逆転写プロセスに依存するウイルスである。APOBEC3 の HIV-1 への抗ウイルス活性が報告されてまもなく、HBV もやはり APOBEC タンパク質の抗ウイルス活性の標的になることが報告された。APOBEC の HBV に対する抗ウイルス作用は、HIV-1 への抗ウイルス作用と共通するところもあるが、HBV は肝細胞特異的感染症であり、感染細胞の核にウイルスエピソーム DNA を形成するなど、HIV-1 への抗ウイルス作用とは異なる点もある。本稿では APOBEC タンパク質の抗 HBV 活性および病態形成との関連を概説する。

2. B型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス (HBV) は、血液や体液を介して人から人に感染し、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を起こすことが知られている。日本では約 120 万人の感染者がいると推定されている。C型肝炎ウイルスと共に日本人の肝臓癌の誘因となるウイルスとして非常に重要な病原体である。

ウイルス粒子内には、約 3200 塩基からなる部分 2 本鎖 DNA (RC-DNA) をゲノムとして持ち、人の肝細胞に感染すると RC-DNA は核に運ばれ、宿主の遺伝子修復経路により、完全 2 本鎖の閉環状 DNA (cccDNA) を形成する (図 1 参照)。この cccDNA から、ウイルスの複製に必要な RNA が転写される。ウイルス転写産物には、ウイルス表面タンパク (HBs) をコードする mRNA や HBx タンパクの mRNA 以外

に、ウイルス RNA ゲノムである pregenomic (pg) RNA が含まれる。pgRNA はイプシロンと呼ばれる RNA 高次構造を 2 つ持つ。ウイルスの逆転写酵素である P タンパクはこのイプシロン構造を認識するとウイルス RNP 複合体が形成される。この RNP 複合体はさらにコアタンパクで構成される 20 面体構造内に取り込まれヌクレオキャップシドが形成される。ヌクレオキャップシド内では、P タンパクが pgRNA を RC-DNA に変換し、さらにヌクレオキャップシドがウイルス表面タンパク (HBs) とともに集合すると感染性ウイルスとして肝細胞より放出される。現在、臨床で使用されている抗ウイルス剤は逆転写阻害剤のみであるが、抗ウイルス剤はウイルス逆転写ステップを阻害することによりウイルス産生量を劇的に低下させることができる。しかし原理的には逆転写阻害剤は cccDNA を直接壊す訳ではないので、逆転写阻害剤を中止すると cccDNA を起点にウイルス複製が再開し、再発する可能性があるため、逆転写阻害剤だけでは HBV 感染症の完治は難しい。インターフェロン療法は、副作用の問題と治療奏効率に問題がある。従って新たな抗ウイルス作用を持つ HBV 感染症治療法の開発が切に望まれている。

2. APOBEC の抗 HBV 活性の主要な研究

APOBEC3G が、HIV-1 の複製を阻害できることが示された後¹⁾、ほどなく Turelli 等は APOBEC3G をヒト肝細胞株 Huh7 で強制発現させると HBV の複製を強力に抑制できることを報告した²⁾。さらに彼らは APOBEC3G が HBV のキャプシドタンパクであるコアタンパクと結合すること、酵素活性部位に変異を持つ変異型 APOBEC3G でもウイルス複製阻害活性を示すことを明らかにした。一方、HIV-1 ゲノム DNA で観察されるような高頻度の G-to-A の突然変異は観察しなかったと報告した。この最初の報告により APOBEC3 は、レトロウイルスのみならず HBV に対しても抗ウイルス活性を発揮しうることが判明した。次いで Rosler 等は、HIV-1 ほど高頻度ではないにしても、APOBEC3G が HBV ウイルスゲノムに G-to-A(および C-to-T) の高頻度変異を導入できることを示した³⁾。2005 年には、Suspene 等は、3D-PCR という高頻度変異を高感度に検出する PCR 法を用いて効率良く APOBEC タンパクの G-to-A(および C-to-T) の高頻度変異解析を行い、APOBEC3G 以外の APOBEC3 も HBV ウイルス DNA に高頻度変異を導入することを示した⁴⁾。これ以後、多くの研究グループにより主に培養細胞株を用いた方法論で、APOBEC3 の HBV への作用や分子機序が研究された。

方法論上ヌクレオキャプシド HBV DNA が最も確実に単離できるためか、ヌクレオキャプシド DNA への APOBEC タンパクの効果を見た研究が 2000 年半ば頃より多数行われた。それらによると、強制発現下では APOBEC3DE や APOBEC2, 4 以外のすべての APOBEC タンパクが何らかの高頻度変異活性を示しており、高頻度変異の頻度やウイルス DNA 低下作用の活性が一番強いのは APOBEC3G であった。多くの支持を得ているシナリオは、次の様である。HBV 感染肝細胞がインターフェロンにて刺激されると APOBEC3G を代表とする APOBEC タンパクが発現誘導され、APOBEC タンパクは、ヌクレオキャプシド内に取り込まれる。ヌクレオキャプシド内で P タンパクが逆転写を行う際、APOBEC タンパクは逆転写のいずれかのステップを阻害する事で、逆転写産物量を低下させる（おそらく deaminase independent pathway）。さらに合成された新生ウイルス DNA には、APOBEC がデアミネーションを起こし高頻度変異が導入される (deaminase dependent pathway)。この 2 つの作用の結果、APOBEC タンパクは感染性粒子産生を低下させると考えられている。

3. APOBEC タンパクの cccDNA への作用

逆転写酵素阻害剤である核酸アナログ使用により、HBV 感染のコントロールは一定の成果があがっていると言えよう。核酸アナログは HBV の逆転写プロセスを阻害することで、ウイルス量を激減させるが、そのような状態でも、核に存在する cccDNA は、比較的長く感染肝細胞に維持され、核酸アナログ投薬を中止するとウイルス複製が再開する可能性がある。従って cccDNA を標的にする抗ウイルス因子の探索は HBV の治療開発の観点からも重要である。

そこで我々は APOBEC3 が cccDNA に作用しうるかを検討した。HBV cccDNA 研究の技術上の難しさは、cccDNA を効率よく解析できる培養細胞系が存在しないことである。これまでの cccDNA の多くの知見は、HBV に近縁であり cccDNA の検出が容易なアヒル肝炎ウイルス (DHBV) を用いた研究より明らかとなってきた。そこで我々は DHBV 複製の系で、APOBEC3G 発現の影響を解析した。その結果 HBV 研究で予想されたように APOBEC3G は DHBV ヌクレオキャプシド DNA に高頻度変異を導入し、さらにはヌクレオキャプシド DNA 産生量を低下させた。その同一サンプルで cccDNA を検討したところ、cccDNA にはヌクレオキャプシド DNA よりも遥かに高頻度の変異が蓄積していることが判明した。さらにそのような cccDNA は変異蓄積のため 2 次感染時に複製能力が低下することが明らかになっ

た⁵⁾。APOBEC3G は、ヌクレオキャップシド DNA のみならず、cccDNA (あるいはその前駆体) にも高頻度変異を導入する事が示唆された。

我々の研究の翌年にはProtzer等の研究グループは、核に局在しうる APOBEC3A と APOBEC3B に着目した研究を報告している⁶⁾。その研究によると APOBEC3A や APOBEC3B はインターフェロンアルファやリンフォトキシンベータ受容体刺激で、ヒト肝細胞に発現誘導される。さらにインターフェロンアルファ処理は cccDNA を含むウイルス DNA 量を低下させる事ができ、その低下のメカニズムに APOBEC3A や APOBEC3B が重要であることを報告している。

この研究は培養細胞レベルの研究とはいえヒト肝細胞初代培養や感染実験系を用いており、さらにインターフェロンアルファで誘導される内在性 APOBEC3 が、cccDNA を標的にして cccDNA 量を低下させうることを初めて示した重要な研究であるといえる。

4. APOBEC の抗ウイルス活性と塩基除去修復の関係

APOBEC タンパクのデアミナーゼ活性は、DNA 上のシトシンをウラシルに変換するが、通常、ほ乳類のゲノム DNA 上のウラシルは、塩基除去修復系でシトシンに修復される。従って、塩基除去修復系は APOBEC タンパクの作用を結果的にキャンセルする可能性があるのである。この塩基除去修復系は、主に DNA 上のウラシルを認識し塩基部分を切断する活性をもつ Uracil DNA glycosylase (UNG) が初動する。UNG が作った塩基のない部分 (AP site) は、AP endonuclease (APE) により処理され、次いで exonuclease 活性、DNA polymerase 活性、ligase 活性などが参加しておこる反応が起こり修復を完結する。

上述のように APOBEC タンパクが cccDNA を標的にできるとなると、APOBEC タンパクが作ったウイルス DNA 上のウラシルは塩基除去修復系で修復されるのかという疑問がでる。我々はその疑問に答えるべく、APOBEC3G が cccDNA に高頻度変異を導入する実験条件を、塩基除去修復活性がある場合とない場合で比較してみた。UGI は、UNG の阻害活性をもつフェージ由来遺伝子であるが、UGI 阻害活性のある時とない時で、APOBEC3G が作る cccDNA の高頻度変異を比較した。その結果ウイルス DNA 量は5日間の培養期間では顕著な差を見いだせなかったが、高頻度変異は UGI 阻害により顕著に増加することがわかった⁵⁾。従って本来、我々のゲノム DNA を守るために進化した塩基除去修復系は、APOBEC タンパクが作った cccDNA 上のウラシルも修復してしまう様である。

培養細胞の系で明らかとなった APOBEC の抗ウイルス活性のまとめを表 1 と図 2 に示す。

5. 高頻度変異とウイルス変異体創出

HBV は DNA ウイルスではあるが、変異率が高いウイルスといわれており、慢性感染の過程で様々な変異体が検出される。核酸アナログ、特にラミブジンの長期使用は、薬剤耐性ウイルス出現が効率に起こることも知られている。またプレコア変異の出現は劇症肝炎との相関、S 変異は HBV 中和抗体のエスケープ変異体との関連が知られている⁷⁾。これらの変異体出現は、APOBEC の高頻度変異が原因なのではないかという疑問が当然起こってくる。高頻度変異の結果、ウイルス遺伝情報が複製阻害に至る程度に破壊されるウイルス DNA は確かに患者検体でも観察されていて、その現象だけをみれば抗ウイルス作用が起こっているといえよう。しかし、そのような検体であっても同一サンプル中に変異がわずかししか入っていないウイルス DNA を容易に検出する事が可能である⁸⁾。従って APOBEC の活性が変異体を作る可能性は充分あり、Vartanian 等は、この疑問を培養細胞の系で検討している⁸⁾。プレコア変異はコアタンパク遺伝子の開始メチオニンの 5' 側直上には TGG があり、ここに G-to-A 変異が起こることで、TAG あるいは TGA のストップコドンがつけられる変異である。この変異によりプレコアタンパクの読み枠に premature stop codon が作られる結果プレコアタンパクが産生されなくなる。Vartanian 等は HBV を複製している細胞株に APOBEC3G を強制発現させ、プレコア領域を 3D-PCR で増幅した。コントロールの慢性肝炎患者のサンプルからは、プレコア変異を持つウイルス DNA が容易に検出されたが、APOBEC3G を強制発現したサンプルからもやはり容易にプレコア変異が検出され、少なくとも APOBEC3G にはプレコア変異を作る活性があることが示された。

6. APOBEC と肝細胞癌

シーケンシング技術の飛躍的な進歩により、全ゲノムシーケンスを決定する研究が盛んに行われるようになったが、その研究から APOBEC3 の発癌における役割が予想以上に高い可能性が示唆された。2012 年 Nik-Zainal 等は、乳ガンで様々な遺伝子、特に *BRCA1* と *BRCA2* 遺伝子領域に C-to-T あるいは G-to-A 点突然変異のいずれかの集積が検出され、しかも変異を受ける C の 1 塩基上流は T である確率が高い事を報告し、そのような変異の集積を *Kataegis*(ギリシャ語で

雷雨)と名付けた⁹⁾。APOBEC3 タンパクは1本鎖 DNA を触媒し、かつ標的にするシトシンの1塩基上流は T であると効率よく C-to-T 変異できること(TpC dinucleotide preference と呼ぶ)が知られていたもので、Nik-Zainal 等は *Kataegis* の原因酵素は APOBEC3 であると予見した。翌年 *Kataegis* を再認する研究が複数発表され、APOBEC mutation signature と呼ばれるようになった。それらの研究によると、多種類のヒトの癌ゲノムで APOBEC mutation signature が観察され、それは APOBEC (特に APOBEC3B) の発現レベルと相関することがわかった。また APOBEC タンパクがつくる点突然変異は、これまで想像されていた以上に癌ゲノム形成に寄与しており、ある種の癌では全変異の 68%が APOBEC mutation signature である例なども報告された¹⁰⁻¹²⁾。

一方、Xu 等は、発癌誘導活性が想定されている HBx と APOBEC との関連性を報告している¹³⁾。HBV ゲノムの中で、HBx がある領域は、特に RC-DNA では1本鎖 DNA になる確率が高く、APOBEC の高頻度変異を受けやすい。HBx の120番目のアミノ酸はトリプトファン (W) で TGG によりコードされるが、ここに G-to-A 変異が起こると、ストップコドンが作られ、C末34アミノ酸を欠損する HBx 遺伝子となる(W120X)。Xu 等は、HBV を複製している HepG2 細胞に APOBEC3B を強制発現したところ、高頻度変異が HBx に起こり、W120X も出現することを観察した。また W120X を持つ HBx 変異体を HepG2 に強制発現させると、野生型 HBx やモックを強制発現させたものより、増殖活性やコロニー形成能が上昇することを明らかにした。慢性 HBV 感染の肝生検サンプル中の HBV DNA を検討したところ、7例中3例で W120X 変異が検出された。さらに肝細胞癌手術検体で、癌部と非癌部の RT-PCR を行ったところ APOBEC3B, APOBEC3F, APOBEC3G の発現が癌部で高いことを明らかにした。これらの知見より、Xu 等は APOBEC3 が C 末欠損型 HBx を作ることで肝細胞癌発生に寄与する可能性を提示した。

おわりに

APOBEC3 タンパクが HBV の抗ウイルス因子として働きうる可能性が2004年に示され、はや10年以上が経つ。APOBEC3 がウイルス DNA に高頻度変異を導入することで、HBV 感染病態を修飾しうることは、*in vitro*, *in vivo* 両面ではほぼ間違いのないこととなった。しかし抗ウイルス因子としてどの程度 HBV 感染制御に寄与しているのかは未だ不明である。またウイルス変異体を作りうることはある程度示されてきたが、それらは特定の変異が検出できることを示しただけであ

り、APOBEC が複製能力を保持した変異体を作り、それが肝細胞内で複製し、また病態を変化させるかについては今後の研究が待たれる。これらの実験は、より自然な形でウイルス生活環を長期に観察できる実験系で検討されるべきであるが、現在汎用されている培養細胞の系では容易でない。最近、ヒト肝キメラの動物モデルがヒト肝細胞の研究に応用され始めている。この系を使えば、上記の疑問に答えられるかもしれない。

HBV 研究の中で、ウイルス発ガンは最も重要なテーマであるが、2012 年以降に報告された一連の APOBEC mutation signature の発見は、APOBEC 研究に大きなインパクトを与えた。しかも乳癌や肺癌など、ウイルスに依存しないとされる癌でも APOBEC mutation signature が検出されており、ガン研究における APOBEC の重要性を示唆している。現時点では APOBEC mutation signature の発生メカニズムは明らかにされておらず、さらには APOBEC mutation signature が発癌の原因なのか、それとも結果なのかも未解決事項である。

今後 APOBEC タンパクの抗ウイルス因子としての役割と発癌における役割について更なる研究が必要であろう。

参考文献

- 1) Harris, R.S. & Liddament, M.T. (2004) *Nat Rev Immunol*, **4**, 868–877.
- 2) Turelli, P., Mangeat, B., Jost, S., Vianin, S., & Trono, D. (2004) *Science*, **303**, 1829.
- 3) Rosler, C., Kock, J., Malim, M.H., Blum, H.E., & von Weizsacker, F. (2004) *Science*, **305**, 1403; author reply 1403.
- 4) Suspene, R., Guetard, D., Henry, M., Sommer, P., Wain-Hobson, S., & Vartanian, J.P. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**, 8321–8326.
- 5) Kitamura, K., Wang, Z., Chowdhury, S., Simadu, M., Koura, M., & Muramatsu, M. (2013) *PLoS Pathog*, **9**, e1003361.
- 6) Lucifora, J., Xia, Y., Reisinger, F., Zhang, K., Stadler, D., Cheng, X., Sprinzl, M.F., Koppensteiner, H., Makowska, Z., Volz, T., Remouchamps, C., Chou, W.M., Thasler, W.E., Huser, N., Durantel, D., Liang, T.J., Munk, C., Heim, M.H., Browning, J.L., Dejardin, E., Dandri, M., Schindler, M., Heikenwalder, M., & Protzer, U. (2014)

- Science*, **343**, 1221–1228.
- 7) Echevarria, J.M. & Avellon, A. (2006) *J Med Virol*, **78 Suppl 1**, S36–42.
 - 8) Vartanian, J.P., Henry, M., Marchio, A., Suspene, R., Aynaud, M.M., Guetard, D., Cervantes-Gonzalez, M., Battiston, C., Mazzaferro, V., Pineau, P., Dejean, A., & Wain-Hobson, S. (2010) *PLoS Pathog*, **6**, e1000928.
 - 9) Nik-Zainal, S., Alexandrov, L.B., Wedge, D.C., Van Loo, P., Greenman, C.D., Raine, K., Jones, D., Hinton, J., Marshall, J., Stebbings, L.A., Menzies, A., Martin, S., Leung, K., Chen, L., Leroy, C., Ramakrishna, M., Rance, R., Lau, K.W., Mudie, L.J., Varela, I., McBride, D.J., Bignell, G.R., Cooke, S.L., Shlien, A., Gamble, J., Whitmore, I., Maddison, M., Tarpey, P.S., Davies, H.R., Papaemmanuil, E., Stephens, P.J., McLaren, S., Butler, A.P., Teague, J.W., Jonsson, G., Garber, J.E., Silver, D., Miron, P., Fatima, A., Boyault, S., Langerod, A., Tutt, A., Martens, J.W., Aparicio, S.A., Borg, A., Salomon, A.V., Thomas, G., Borresen-Dale, A.L., Richardson, A.L., Neuberger, M.S., Futreal, P.A., Campbell, P.J., Stratton, M.R., & Breast Cancer Working Group of the International Cancer Genome, C. (2012) *Cell*, **149**, 979–993.
 - 10) Roberts, S.A., Lawrence, M.S., Klimczak, L.J., Grimm, S.A., Fargo, D., Stojanov, P., Kiezun, A., Kryukov, G.V., Carter, S.L., Saksena, G., Harris, S., Shah, R.R., Resnick, M.A., Getz, G., & Gordenin, D.A. (2013) *Nat Genet*, **45**, 970–976.
 - 11) Alexandrov, L.B., Nik-Zainal, S., Wedge, D.C., Aparicio, S.A., Behjati, S., Biankin, A.V., Bignell, G.R., Bolli, N., Borg, A., Borresen-Dale, A.L., Boyault, S., Burkhardt, B., Butler, A.P., Caldas, C., Davies, H.R., Desmedt, C., Eils, R., Eyfjord, J.E., Foekens, J.A., Greaves, M., Hosoda, F., Hutter, B., Ilicic, T., Imbeaud, S., Imielinski, M., Jager, N., Jones, D.T., Jones, D., Knappskog, S., Kool, M., Lakhani, S.R., Lopez-Otin, C., Martin, S., Munshi, N.C., Nakamura, H., Northcott, P.A., Pajic, M., Papaemmanuil, E., Paradiso, A., Pearson, J.V., Puente, X.S., Raine, K., Ramakrishna,

- M., Richardson, A.L., Richter, J., Rosenstiel, P., Schlesner, M., Schumacher, T.N., Span, P.N., Teague, J.W., Totoki, Y., Tutt, A.N., Valdes-Mas, R., van Buuren, M.M., van 't Veer, L., Vincent-Salomon, A., Waddell, N., Yates, L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome, I., Consortium, I.B.C., Consortium, I.M.-S., PedBrain, I., Zucman-Rossi, J., Futreal, P.A., McDermott, U., Lichter, P., Meyerson, M., Grimmond, S.M., Siebert, R., Campo, E., Shibata, T., Pfister, S.M., Campbell, P.J., & Stratton, M.R. (2013) *Nature*, **500**, 415-421.
- 12) Burns, M.B., Temiz, N.A., & Harris, R.S. (2013) *Nat Genet*, **45**, 977-983.
- 13) Xu, R., Zhang, X., Zhang, W., Fang, Y., Zheng, S., & Yu, X.F. (2007) *Hepatology*, **46**, 1810-1820.
- 14) Zhang, W., Zhang, X., Tian, C., Wang, T., Sarkis, P.T., Fang, Y., Zheng, S., Yu, X.F., & Xu, R. (2008) *Cell Microbiol*, **10**, 112-121.
- 15) Rosler, C., Kock, J., Kann, M., Malim, M.H., Blum, H.E., Baumert, T.F., & von Weizsacker, F. (2005) *Hepatology*, **42**, 301-309.
- 16) Liang, G., Liu, G., Kitamura, K., Wang, Z., Chowdhury, S., Monjurul, A.M., Wakae, K., Koura, M., Shimadu, M., Kinoshita, K., & Muramatsu, M. (2015) *PLoS Pathog*, **11**, e1004780.
- 17) Nguyen, D.H., Gummuluru, S., & Hu, J. (2007) *J Virol*, **81**, 4465-4472.
- 18) Bonvin, M., Achermann, F., Greeve, I., Stroka, D., Keogh, A., Inderbitzin, D., Candinas, D., Sommer, P., Wain-Hobson, S., Vartanian, J.P., & Greeve, J. (2006) *Hepatology*, **43**, 1364-1374.
- 19) Noguchi, C., Hiraga, N., Mori, N., Tsuge, M., Imamura, M., Takahashi, S., Fujimoto, Y., Ochi, H., Abe, H., Maekawa, T., Yatsuji, H., Shirakawa, K., Takaori-Kondo, A., & Chayama, K. (2007) *J Gen Virol*,

88, 432-440.

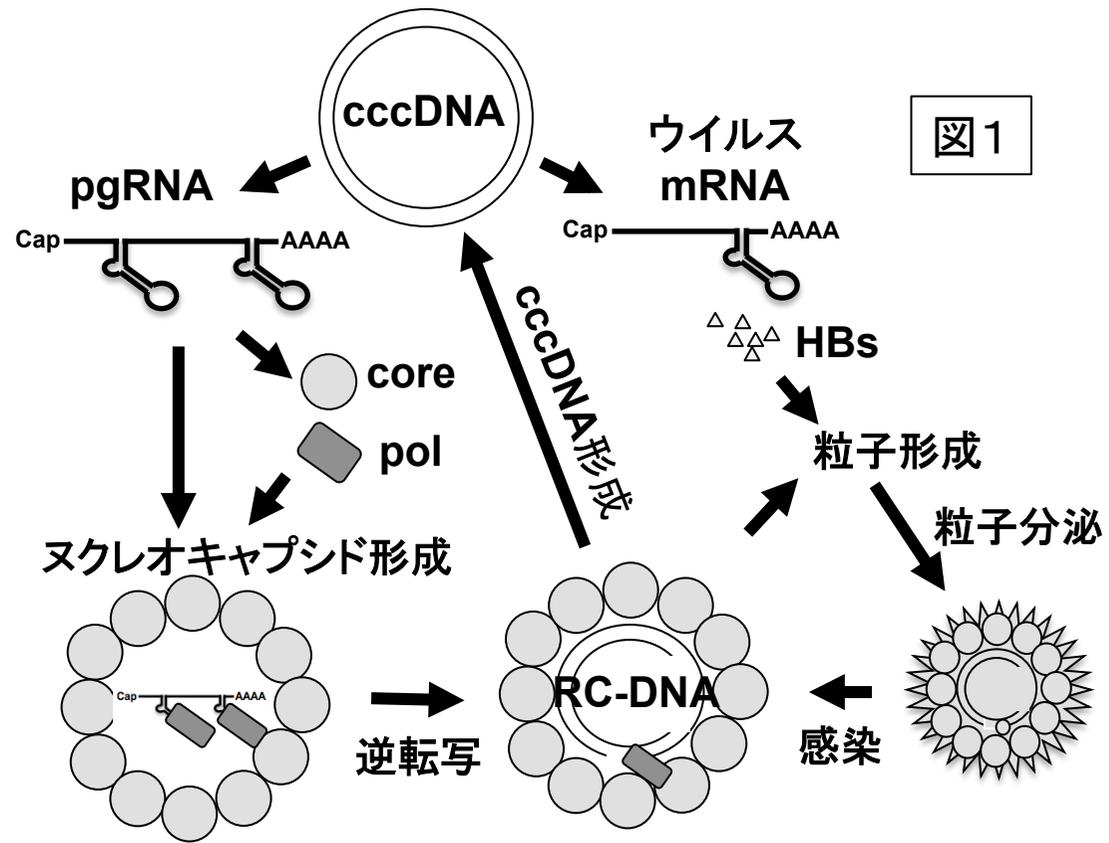
20) Kock, J. & Blum, H. E. (2008) *J Gen Virol*, 89, 1184-1191.

図 1、B 型肝炎ウイルス (HBV) の肝細胞内での生活環

HBV はヒトの肝細胞に感染すると、ヌクレオキャップシド内にある RC-DNA が核に運ばれ cccDNA を形成する。cccDNA は複製開始起点を持たないので肝細胞の核の中で自立増殖しないが、エピゾーマル DNA として安定に保持される。cccDNA からは RNA ゲノムである pgRNA および HBx, HBs の mRNA が作られる。pgRNA はコアタンパクと P タンパクの mRNA を兼ねるといわれている。pgRNA には、イプシロン構造と呼ばれる RNA 高次構造を 2 つ持ち、このイプシロンがパッケージングシグナルとして利用される。P タンパクは、イプシロン構造を認識しウイルス RNP 複合体を形成し、キャップシドタンパクであるコアタンパクが、ウイルス RNP 複合体を取り込み、ヌクレオキャップシドを形成する。ヌクレオキャップシド内では P タンパクは逆転写活性により pgRNA を RC-DNA に変換する。この後、成熟したヌクレオキャップシドは、S タンパクと集合し感染性ウイルス粒子を形成し、肝細胞から放出される。

図 2、APOBEC タンパクの抗 HBV 活性

主に培養細胞の実験系で示された APOBEC タンパクの HBV への作用点が図示されている。強制発現の結果も図示されており、内在性の APOBEC タンパクや実際の感染病態でもこれらのモデルが当てはまるかは今後検証が必要である。詳細は本文も参照。



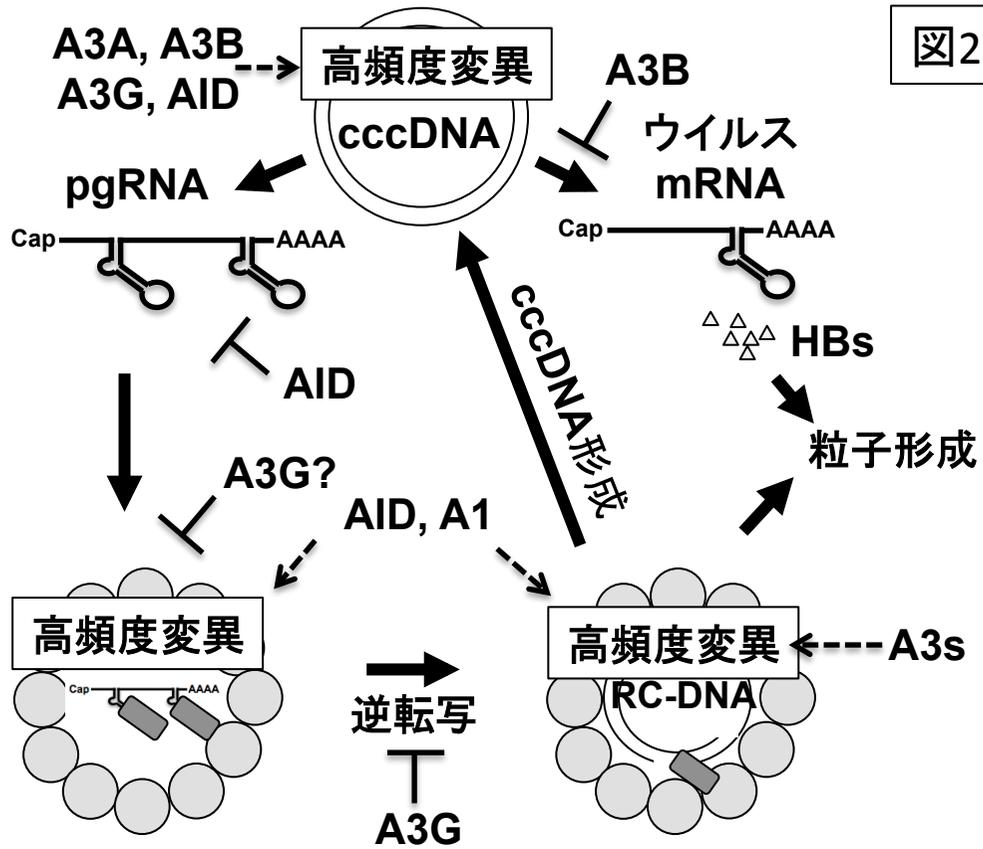


図2