



令和3年12月21日

ウイルスレセプターの遺伝子編集により B 型肝炎ウイルスの感染阻害が可能に

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 塩基編集技術を用いて、細胞株および ES 細胞・iPS 細胞に B 型肝炎ウイルス (HBV) のレセプター (※) に S267F 変異を導入することに成功しました。
- NTCP-S267F 変異を有する細胞株および ES 細胞・iPS 細胞から分化させた肝細胞様細胞において、HBV 感染が阻害されることを示しました。
- 塩基編集は疾患モデルの作製とそれを用いた疾患メカニズムの解明に有効なツールと成りえます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学の内田宅郎研究員らの研究グループは、米国 NIH (Dr. Jake Liang 研究室) において、医療イノベーション共同研究講座 茶山一彰教授との共同研究により、塩基編集を用いて肝細胞に HBV レセプター (NTCP) の S267F 遺伝子変異を導入することに成功し、編集した遺伝子改変細胞の HBV 感染に対する機能を明らかにしました。

本研究成果は、2021 年 12 月 10 日に米国遺伝子細胞治療学会誌「Molecular Therapy—Methods & Clinical Development」の 12 月号に掲載されました。

【発表論文】

- 掲載誌 : Molecular Therapy—Methods & Clinical Development
- 論文タイトル : Genetically Edited Hepatic Cells Expressing the NTCP-S267F Variant are Resistant to Hepatitis B Virus Infection
- 著者名 : Takuro Uchida, Seung Bum Park, Tadashi Inuzuka, Min Zhang, Joselyn N. Allen, Kazuaki Chayama, T. Jake Liang
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.11.002>

【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。HBV は肝細胞表面に存在する Sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) をレセプターとして、肝細胞内に侵入し、核内に入ることで複製を開始します。

現在ではインターフェロン製剤と核酸アナログ製剤を用いることで、B 型肝炎はウイルス増殖を抑え、肝疾患の進展を防ぐことが可能になっていますが、依然としてウイルスの排除は困難であり、新しい治療法の開発が望まれます。

NTCP タンパク質をコードする SLC10A 遺伝子の 267 番目のアミノ酸におけるセリン (S) からフェニルアラニン (F) への変異 (NTCP-S267F 変異) は、HBV の感染および肝炎の進行リスクの低下と関連することが報告されていますが、その機能は十分に評価されていませんでした。

ゲノム編集技術は、生物が持つ遺伝子の DNA 配列を狙い通りに書き換えることができる画期的な技術です。従来の CRISPR/Cas9 システムは遺伝子編集の手法として確立されたものですが、編集に先立って 2 本鎖 DNA の切断 (DSB) を必要としているため、編集時に遺伝子の欠失や挿入、転座などの予期せぬ編集が生じることが問題とされていました。

新規ゲノム編集技術である塩基編集 (Base editing) は DSB を誘導せずに標的遺伝子の塩基を変換することができ、遺伝子変異を比較的簡単、かつ安全に導入することができます。

【研究成果の内容】

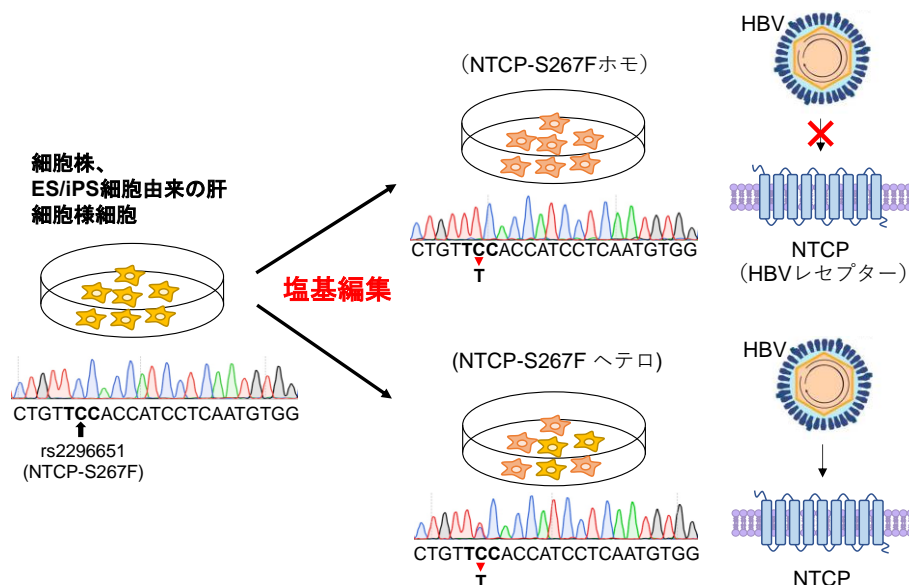
塩基編集により、NTCP-S267F ホモ接合型とヘテロ接合型の変異体を持つ細胞株を作製したところ、NTCP の発現自体には野生型と比べて変化は認めませんでした。一方で、HBV レセプターとしての機能には変化が見られ、NTCP-S267F ホモ接合体へは HBV は感染せず、ヘテロ接合体は野生型と同等の感染効率を示しました。

また、同様に ES 細胞・iPS 細胞への塩基編集により S267F 変異体を作製し、肝細胞様細胞 (HLC) に分化させたところ、遺伝子改変細胞においても、野生型と同様に高レベルの肝細胞分化マーカーを発現する HLC に分化しました。HLC に HBV を感染させると、ホモ接合型では感染は成立せず、ヘテロ接合型は野生型と同様に HBV に感染することを確認しました。

【今後の展開】

本研究成果は、将来的な HBV 治療の新たな選択肢となる可能性を秘めています。さらに、塩基編集により作成された疾患モデルでは、遺伝子変異と病態形成のメカニズムをより生物学的に妥当なモデルで解析することが可能であり、B 型肝炎のみならず、その他の疾患への応用も期待されます。

【参考資料】



【用語説明】

※ B型肝炎ウイルスのレセプター：HBVは肝細胞の表面に存在する Sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) を介して肝細胞内に侵入し、核内に入ることで複製を開始します。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・代謝内科学
研究員 内田 宅郎

Tel : 082-257-1728 FAX : 082-257-1728

E-mail : tuchida@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）