

図1 HCVの遺伝子構造と構成蛋白質

HCVはプラス鎖の1本鎖RNAをゲノムとし、ウイルス粒子を形成する構造蛋白質と主に複製に関与する非構造蛋白質が産生される。

して用いることで、HCVの感染に関する研究は大きく進歩した。さらに、劇症肝炎患者から単離されたJFH-1株のゲノムRNAを肝がん細胞由来のHuh7細胞に導入することにより、感染性ウイルス粒子を培養細胞で作製する技術が2005年に確立された³⁾。これはHCVの生活環(感染, 翻訳, 複製, ウイルス粒子形成・放出)をすべて再現可能な実験系であり、HCV研究を急速に加速させた。

HCVの増殖

推定されているHCVの生活環を^{図3}に示す。HCVが受容体を介して肝細胞に感染(attachment: 吸着, Entry: 侵入)し、粒子よりウイルスRNAが放出され(cytoplasmic release: 脱核), これがメッセンジャーRNAとして働き、このRNAの5'非翻訳領域に存在するinternal ribosome entry site (IRES)から翻訳(translation)

が開始され、大きな前駆体蛋白質が合成される。この前駆体蛋白質は、細胞のシグナラーゼによってウイルス粒子を形成する構造蛋白質であるコア蛋白と2つのエンベロープ蛋白E1, E2にプロセス (processing) される。また、ウイルス自身がコードするプロテアーゼによって、プロテアーゼ、ヘリカーゼ、RNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp) など、ウイルスの複製に必須な非構造蛋白質がプロセスされる。ウイルスにコードされた酵素や非構造蛋白質、宿主因子によって膜小胞が形成され、その内部および表面でゲノムRNAからマイナス鎖RNAが転写され、複製複合体が形成される。このマイナス鎖RNAを基にしてプラス鎖RNAが合成され (replication: 複製), ウイルスRNAやmRNAとして働く。脂肪滴周辺でウイルスRNAがコア蛋白と結合してヌクレオカプシドを形成し、さらにエンベロープ蛋白が邂逅してERでウイルス粒子が成熟し (assembly: 出芽), トランスゴルジを通り細胞膜に達して細胞外へ放出 (release) されるものと

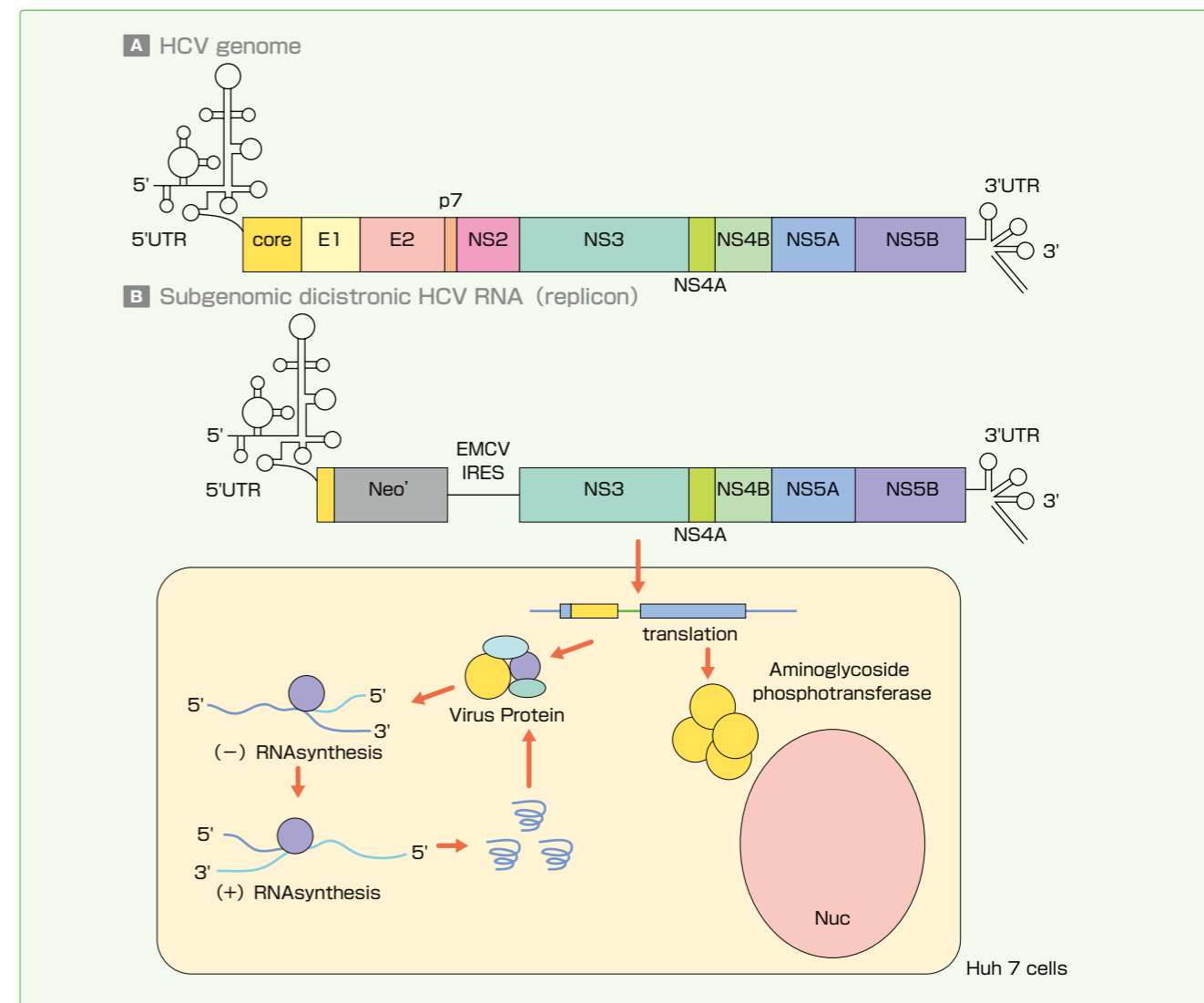


図2 HCVゲノムとレプリコンシステム

レプリコンは全長のHCVゲノムのうち、ウイルス粒子形成に関わる部分を除き、代わりにネオマイシン耐性遺伝子を挿入したもので、このレプリコンを肝細胞株Huh7に導入後、ネオマイシン添加培地で培養すると、HCVゲノムが複製可能な細胞株が選択される。

考えられている。

HCVを含むプラス鎖RNAウイルスは、ウイルスの生活環のほぼすべての段階で細胞膜に依存している⁴⁾。これらのウイルスはRNA複製が起こる複製複合体を内包するために、細胞内膜を再構築するという特徴を共有している。この膜小胞は非構造タンパクを濃縮して効率のよい複製の場を形成するだけでなく、ウイルス複製に関与するHCV RNAや非構造タンパクをRNaseやProteaseから守るとともに、ウイルスの免疫回避メカニズムの戦略の1つとして、ウイルスRNAを細胞の自然免疫センサーから保護する働きもある⁵⁾。電子顕微鏡により、膜

小胞は負および正の曲率を持つ改造された複雑な膜構造物として観察されている。小胞体 (ER), ゴルジ体, ミトコンドリアの外膜, ペルオキシソーム膜など、真核細胞のほぼすべての細胞膜は、プラス鎖RNAウイルスによって誘導される膜複製の場の材料となっているが、これらの膜小胞は野生型オルガネラとは構造およびその構成タンパク・脂質組成の違いを有しているものと考えられる。これらの膜小胞は2つの異なる形態学的タイプ、陥入小胞/小胞タイプ (invaginated vesicles / spherule type) と二重膜小胞タイプ (double membrane vesicle: DMV)である (^{図4}, ^{図5})。HCV, ピコルナウイルス,