

6. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたHBV感染ヒト肝細胞の性状解析

石田 雄二^{1,2}、山崎 ちひろ¹、吉実 康美¹、柳 愛美¹、小川 裕子¹、古川 鈴恵¹、山尾 美香留¹、坂本 尚昭³、立野 知世^{1,2}

株式会社フェニックスバイオ研究開発部¹、広島肝臓プロジェクト研究センター²、
広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻³

HBVの感染が正常ヒト肝細胞に与える直接的な影響を明らかにするため、HBVの持続感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウスを用いて解析を行った。まずHBV感染キメラマウスと非感染マウスの組織を比較したところ、両群とも炎症細胞の浸潤や繊維化は認められなかった。しかしながら非感染細胞及びHCV感染細胞に対して、HBV感染細胞では明らかに細胞の直径が大きくなっている事が確認された。またFACSでPloidyの解析を行った結果からも、HBV感染細胞で特異的に $2N \times 2$ 又は $4N$ の細胞の割合が増加している事が示された。次に、HBV感染キメラマウスと非感染キメラマウスからコラゲナーゼ灌流法で分離したヒト肝細胞を用いて継代移植を行ったところ、非感染細胞を移植した場合は移植2か月後にhAlbが10 mg/mL前後に達したのに対して、HBV感染細胞を移植した個体では、1 mg/mL程度に留まる事が明らかになった。移植2日後の肝臓の組織切片を解析したところ、HBV感染細胞と非感染細胞の肝臓への生着には、大きな差は認められなかった。移植後の肝臓の組織切片でヒト肝細胞の増殖を検討したところ、非感染細胞の継代移植では、移植3週間にはヒト肝細胞の活発な増殖が確認された一方で、HBV感染細胞の継代移植では移植6週後の時点でも増殖しているヒト肝細胞はごく一部に限られており、大半はsingleのヒト肝細胞のままであった。HBV感染細胞を継代移植して3週と6週の切片を抗HBs抗体で染色した結果、singleのヒト肝細胞は陽性であったのに対して、増殖したヒト肝細胞のコロニーの大半はHBsAg陰性であった。以上の結果から、HBV感染はヒト肝細胞の肥大化やPloidyの増加を誘導して細胞増殖を抑制する事と、増殖中のヒト肝細胞では何らかの要因でHBsAgの発現が抑制されている事が示唆された。