

抗ウイルス免疫分子「RIG-I」の機能を阻害する宿主 mRNA を発見

金沢大学の研究グループは、C型肝炎ウイルス（HCV : Hepatitis C virus）感染時に、主に肝臓で産生される分泌タンパク質であるセレノプロテイン P の mRNA が、抗ウイルス免疫分子である RIG-I（Retinoic acid-inducible gene-I）と結合することで、その機能を阻害し、自然免疫機構を制御することを明らかにした。

C型肝炎に感染すると、同時に、インスリンの機能低下による代謝異常を特徴とする2型糖尿病になりやすいことが知られている。また、C型肝炎の治療には抗ウイルス薬の投与などを使用する治療が中心となるが、2型糖尿病を患ったC型肝炎患者では、インターフェロン（IFN）による抗ウイルス治療の効果が低いことが報告されていた。しかし、そのメカニズムや因果関係は未だ明らかにはされていなかった。

今回、研究グループは、世界に先駆けて報告したセレノプロテイン P というインスリン抵抗性を引き起こし、2型糖尿病の病態形成に関与するタンパクに着目し、培養細胞・マウス・臨床検体を用いた研究によって、HCV感染・自然免疫・代謝性疾患の関係性を明らかにした。HCV感染によって発現誘導されたセレノプロテイン P の mRNA が、抗ウイルス免疫分子である RIG-I タンパクに結合し、活性化に必要な構造変化を妨げることにより、抗ウイルス作用を有する IFN の誘導を抑制していることが分かった。

これらの知見は将来、ウイルス感染や代謝性疾患による免疫システム破綻のメカニズムの解明に活用されることが期待される。

本研究成果は、2019年4月10日に米国科学誌『Cell Host & Microbe』のオンライン版に掲載された。

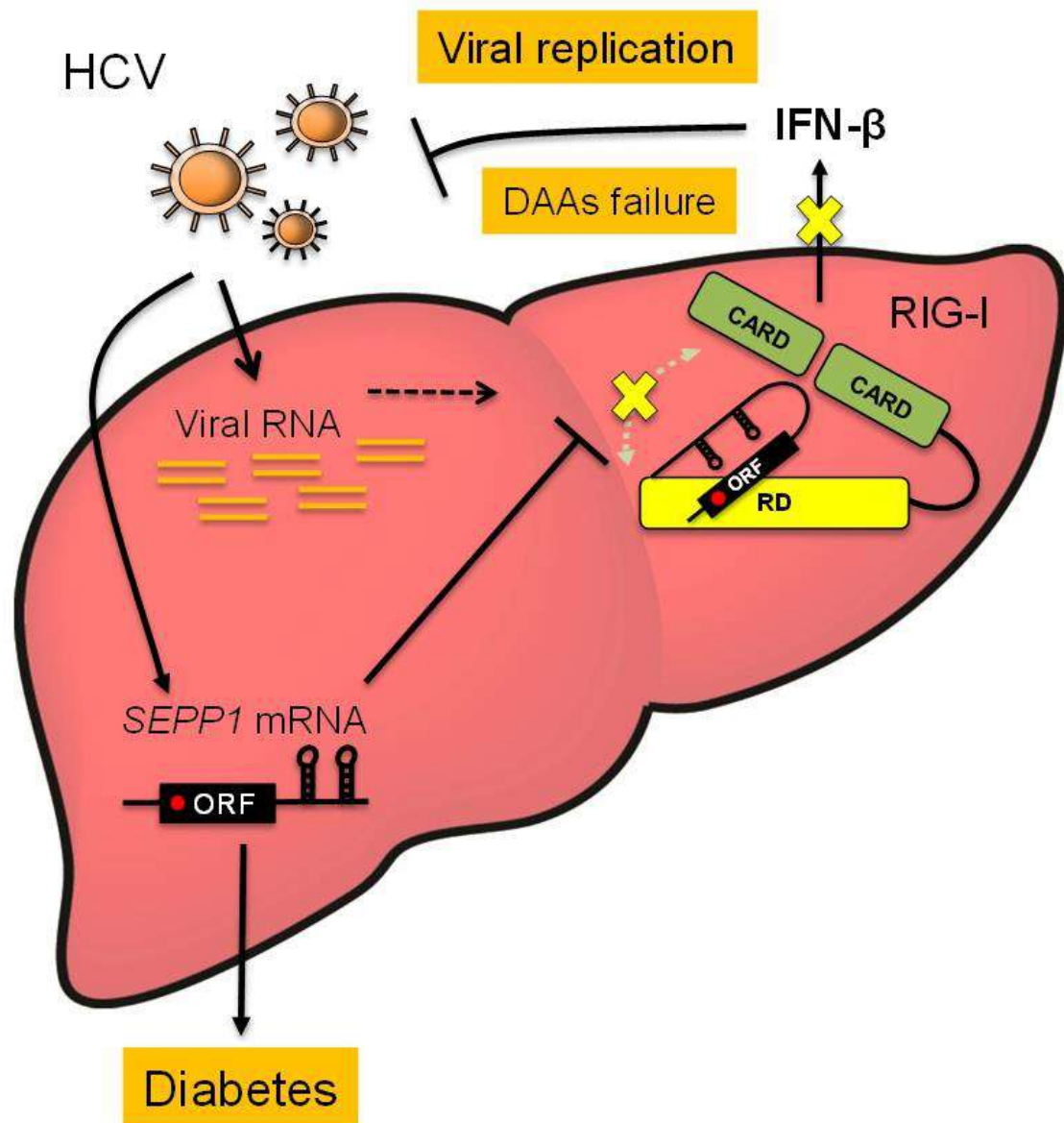


図. HCV 感染によって誘導されたセレノプロテイン P の mRNA による自然免疫制御メカニズム

HCV が感染した肝臓において、セレノプロテイン P (SEPP1) の発現上昇が起こる。セレノプロテイン P のタンパクはインスリン抵抗性を惹起し、2 型糖尿病 (Diabetes) の病態形成を促進する。一方、セレノプロテイン P がコードされている遺伝子であるセレノプロテイン P の mRNA は、RIG-I の制御ドメイン (Regulatory domain : RD) に結合し、抗ウイルス作用を有する I 型インターフェロン (IFN-β) の産生を阻害する。その結果、ウイルス複製 (Viral replication) が上昇し DAAs 療法に抵抗性を示すようになる。

(日文发布全文 <https://www.oncolys.com/jp/pipeline/telomelysin.html>)

文 JST 客观日本编辑部