

研究題目 抗ウイルス応答はいかにして慢性炎症病態を引き起こすか？

研究組織

研究代表者：後藤 由季子（東京大学薬学系研究科）

共同研究者：小迫 英尊（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：岡崎 朋彦（北海道大学遺伝子病制御研究所）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

ウイルス感染時に誘導される抗ウイルス応答はウイルス排除に貢献する一方、過剰に活性化することで慢性的な炎症やダメージを引き起こす。いかなる状況下で抗ウイルス応答が過剰に活性化し、慢性的な炎症状態を引き起こすかについては未だ謎が多い。

申請者らは、これまでウイルス感染に対する防御を担うシグナル伝達機構の解明に取り組んでおり、様々なストレス化で活性化しストレス応答を仲介する MAPKKK ファミリーの ASK が抗ウイルス応答因子 IPS-1 の下流で抗ウイルス応答誘導を仲介する鍵因子であることを見出し発表している。また、2020 年度に本共同利用の支援を受けることで、活性化した ASK1 が IPS-1 の翻訳後修飾を変化させる可能性を示唆する結果を得た。

そこで本共同研究においては、IPS-1 の翻訳後修飾がストレスシグナルの有無でどのように変化するか調べることで、抗ウイルス応答が慢性的な炎症につながるコンテキストを見出すことを目指した。

[1-2] 研究の方法・経過

ASK1 は細胞内の活性酸素種 (ROS) 上昇、小胞体 (ER) ストレス等に応答し活性化することが知られている。そこで、細胞がこれらのストレスにさらされた状況下でウイルスに感染した場合、抗ウイルス応答がいかなる変化を示すか調べた。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果
細胞内の ROS レベルを上昇させる薬剤や ER

ストレス誘導剤で細胞を処理したのち、IPS-1 の翻訳後修飾量変化を調べた。すると、それらの薬剤処理によって IPS-1 の翻訳後修飾が増加することが分かった。このことから、細胞内のストレスレベルに応じて IPS-1 の翻訳後修飾量が増加する可能性が示唆された。

次に、これらストレスに応じて上昇した IPS-1 の翻訳後修飾が IPS-1 を介した抗ウイルス応答にいかなる影響を与えるか調べることを試みた。そこでまず、本共同利用での質量分析により見出した IPS-1 の翻訳後修飾部位に変異を導入した細胞株を樹立した。そして細胞をストレス誘導剤で処理した後にウイルス感染させ、抗ウイルス応答遺伝子の発現量を調べた。すると、野生型 IPS-1 を発現する細胞においてはストレス誘導剤の前処理によりウイルス感染に対する抗ウイルス応答遺伝子の発現量が増加した一方、変異体 IPS-1 を発現する細胞においてはそのような発現増強は観察されなかった。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究により、ストレス応答性キナーゼ ASK1 を介した IPS-1 の翻訳後修飾は細胞が受けたストレスレベルを反映しており、ストレス化における抗ウイルス応答を増強する働きを持つ可能性が考えられる。一方で、「IPS-1 の翻訳後修飾を介した抗ウイルス応答の増強」は、ストレス下におけるウイルス感染が慢性炎症病態を引き起こす可能性を示唆していると考えられる。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

無し。

[3-2]学会発表

無し。

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

今後は、IPS-1 の翻訳後修飾を阻害することが「細胞ストレスによって増強されるウイルス感染時の慢性炎症病態」の軽減に貢献する可能性について検証していきたい。また、IPS-1 の翻訳後修飾が抗ウイルス応答を増強させる分子メカニズムの解明が大きな課題である。