

第 15 回ウイルス学キャンプ聴講録

招待講演「C 型肝炎ウイルスのコア蛋白質の成熟化機構とその制御」

講師：岡本徹先生

(大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野)

「C 型肝炎ウイルスのコア蛋白質の成熟化機構とその制御」を拝聴して

九州大学医学研究院ウイルス学

白銀 勇太

<概要>

C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus、HCV) は C 型肝炎の原因ウイルスであり、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に属する 1 本鎖プラス鎖 RNA ウイルスである。ウイルスゲノムからは 1 つのポリプロテインが翻訳されるが、ヌクレオカプシドの形成に必要なコア蛋白質はその N 末端に位置している。このコア蛋白質はシグナルペプチダーゼ (SP)、シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) により 2 段階の開裂を受け成熟コア蛋白質となる。コア蛋白質を発現するトランスジェニックマウスでは脂肪肝・肝細胞癌が引き起こされることから、コア蛋白質が HCV の病原性発現に関与すると考えられている。今回は岡本先生にコア蛋白質の発現に SPP が果たす役割についてご講演いただいた。

まず SPP のノックアウト細胞を用いた実験より、コア蛋白質の発現が SPP 非存在下では著しく抑制されることが明らかとなった。一方、プロテアソーム阻害剤の添加により SPP ノックアウト細胞におけるコア蛋白質の発現量が回復した。このことより、SPP によって開裂を受けない未成熟なコア蛋白質はユビキチン・プロテアソーム経路で分解されることが明らかとなった。また RNAi を用いたスクリーニングにより未成熟コア蛋白質の分解に関与する E3 リガーゼとして TRC8 が同定された。

次にマウスを用いて SPP がコア蛋白質による病原性発現に果たす役割を検討した。SPP ノックアウトマウスは胎生致死であったため、ヘテロマウスを用いて実験が行われた。前述の通りコア蛋白質トランスジェニックマウスは脂肪肝など肝疾患を引き起こす。しかしながら、SPP ヘテロマウスでは脂肪肝の発症が抑えられた。また脂肪肝に伴うインスリン抵抗性も改善した。

以上の結果より SPP の機能抑制が HCV による肝疾患の予防・改善に役立つと考えられたため、SPP 阻害剤の探索が行われた。SPP と相同性の高いプレセニリンの阻害剤を用いてスクリーニングしたところ、一部の阻害剤が SPP の阻害活性を持つことが明らかとなった。SPP 阻害剤の投与によりコア蛋白質トランスジェニックマウスのインスリン抵抗性・脂肪肝が改善した。また構造シミュレーションを用いて阻害剤の結合に重要な SPP のアミノ酸残基を同定した。

<感想>

岡本先生のご発表は上述の研究成果のみならず、そこに至るまでの苦労や失敗のエピソードがふんだんに織り込まれ、ご講演の30分間があったという間に感じてしまう内容でした。私自身、岡本先生をはじめとする第一線の研究者の皆様の発表に触れ大変刺激になりましたし、それはおそらく多くの参加者にとっても同じであったのではないのでしょうか。

SPPの機能についてはまだまだ未解明な部分も多いとのことでした。岡本先生の研究をきっかけにして更なる機能の解明が進むかもしれないと考えると、ウイルス学領域だけでなく幅広い領域の研究者にとっても重要な発見ではないかと感じます。

改めましてこのような面白いお話を伺うことができ、本当にありがとうございました。また、渡士先生をはじめとする運営の皆様にも感謝申し上げます。私自身、今後は刺激を与えられる側ではなく与える側になる日を目標に、よりいっそう研究に励んでまいりたいと思います。このような貴重な機会を与えていただいた皆様に重ねて感謝申し上げます。