

新しいウイルス感染の検知システムの発見

瀬谷 司 免疫学分野 教授

私達は毎日飲食して呼吸する宿命の生命体です。その度に何万というウイルスに晒されているはずですが、不思議と希にしか病気になりません。生まれながらの生体防御系があって感染から宿主を守っている、という概念は極めて自然ですが、それが自然免疫として理解に到るのはこの数年のことです。免疫学分野、押海講師の仕事はこの世界的な研究潮流と激しい競合の中で達成されました。

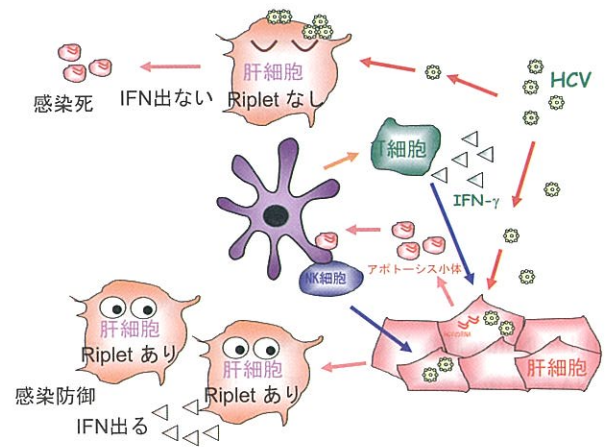
ウイルス感染は多くが感染細胞にI型インターフェロン (IFN) を誘導して鎮静されます。ウイルスは複製の過程でdsRNAを産生し、これがウイルス特有の(ヒトにはない)パターン分子であり、Toll-like receptor 3によってIFN誘導を起動することが松本准教授によって2002年に報告されました。さらに感染細胞で直接ウイルスRNAを認識する細胞質内ヘリケースRIG-Iが発見されました。しかし、中には難治性感染症があり、これらの多くはウイルス因子がdsRNAによるIFN起動を妨害し、ウイルス複製を保障します。

押海講師はこのウイルスによるI型IFNの起動に必須の分子機構を解明しました。この分子はRiplet(リプレット)と名付けて2009年にJ Biol Chemに公表しましたが、今回このRipletの遺伝子改変マウスを作製し、C型肝炎ウイルス(HCV)やインフルエンザウイルスなどの感染検知に必須の分子であることを証明しました。結果はCell host microbe誌2010年に報告されました。

この研究の示唆するところは、dsRNAの初期認識過程とIFN誘導の分子機構が解明されたこと、に留まらず、HCVなど社会問題の感染症の治療薬開発に福音となるものです。C型肝炎ウイルスのような難治性のウイルス感染や感染が引き金となるがんでは頻繁にIFNの産生が抑えられており、IFNを自然に誘導する方法の開発が待たれています。

最近、ウイルスのRNAを検知するセンサー分子が発見されましたが、この分子は普段の細胞に極めて少なく、どのようにインターフェロンを誘導する活性化型に変わるか、判っていませんでした。押海講師の発見はこのRNAセンサーを活性化する分子をRipletとして同定したことになります。このRipletノックアウトマウスでは、H1N1のA型インフルエンザ感染やC型肝炎ウイルスによって本来産生されるはずの強い抗ウイルス作用を持つインターフェロンが全く産生されませんでした。そして無害のウイルス量でも感染死するようになりました。このことからウイルス感染ではリプレット遺伝子の働きが宿主を守るために非常に重要であることが明らかになりました。

さらに、最近の押海講師の研究ではC型肝炎ウイルスに感染した細胞では、Riplet遺伝子の働きが阻害されていることが分かりました。このRiplet分子をウイルスから破壊されないようにすることがIFNの誘導に重要な鍵になるかも知れません。今後C型肝炎・肝がんの患者さんのRiplet遺伝子を調べることは必須になるでしょう。ウイルスがどのようにRiplet遺伝子の働きを阻害するかの研究は新薬の開発につながると期待されます。ウイルス感染の初期検知機構は未知の分子を含む複合体です。これが感染防御や持続感染に重要な働きをすることが私たちのこの基礎研究を通して明らかになりました。



(研究発表プレスリリース掲載日 2010.12.17)