



## C型肝炎ウイルスが免疫を回避するメカニズムを解明

### 研究成果のポイント

- ・ C型肝炎ウイルスが免疫応答を回避するメカニズムを解明。
- ・ C型肝炎ウイルスが持続感染するメカニズムを解明。
- ・ C型肝炎に対する副作用の少ない安価な薬の開発につながると期待される。

### 研究成果の概要

ヒトの肝臓の約 70%は、C型肝炎ウイルスが原因です。近年、開発された新たな治療薬は副作用や高価なことが問題として指摘されています。風邪やインフルエンザ等のウイルスは一過性に感染し、ヒトの免疫により排除され治りますが、C型肝炎ウイルスは、このヒトの免疫を逃れ数十年の長期にわたって感染し続けることから、肝臓の発症の原因となっています。

我々は、このC型肝炎ウイルスがヒトの免疫応答を逃れる仕組みの重要な部分の解明に成功しました。今後、このメカニズムを標的とした薬剤を開発することで、従来の治療薬に代わり、安価で副作用の少ない治療薬の開発につながると期待されます。

### 論文発表の概要

研究論文名 : A Distinct Role of Riplet-Mediated K63-Linked Polyubiquitination of the RIG-I Repressor Domain in Human Antiviral Innate Immune Responses (ウイルスに対する自然免疫応答に於いて、Riplet タンパク質が RIG-I タンパク質の制御部位をユビキチン化する役割の重要性)

著者 : 氏名 (所属) 押海裕之, 宮下萌子, 松本美佐子, 瀬谷司 (北海道大学大学院医学研究科)

公表雑誌 : PLoS Pathogens

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2013 年 8 月 9 日 (金) (米国東部時間 2013 年 8 月 8 日)

### 研究成果の概要

#### (背景)

肝臓のおよそ 70%は、C型肝炎ウイルスが原因です。風邪やインフルエンザウイルス等は、一過性に感染し、ヒトの免疫によって排除されます。最近開発されたC型肝炎の新たな治療薬は、高齢者への副作用の問題や高価であることが問題として指摘されています。そのため、安価で副作用の少ない新たな治療薬の開発が必要とされています。

C型肝炎ウイルスはヒトの免疫を逃れる仕組みがあるために、数十年の長期にわたって、ヒトの肝臓に感染し続け、肝臓を誘導します。これまで、C型肝炎ウイルスがヒトの免疫を逃れる仕組みについては十分に解明されていませんでした。

通常、ウイルスがヒトの細胞に感染すると、ヒトの自然免疫応答によりウイルスは排除されます。

C型肝炎ウイルスの場合、ヒトの細胞内のRIG-Iタンパク質<sup>1)</sup>により、ウイルスのRNAが認識され、強い抗ウイルス作用を持つインターフェロン（I型）<sup>2)</sup>の産生が誘導されます。このインターフェロン（I型）を受け取った細胞は、細胞の中で、ウイルスRNAを分解するRNaseL等のタンパク質を発現し、C型肝炎ウイルスのRNAを分解することで、ウイルスを排除します。（参考図A）

C型肝炎ウイルスは、上記の自然免疫応答を逃れ、持続感染するために、RIG-Iタンパク質によるインターフェロン産生の誘導を抑制する能力を持つことが知られていました。特に、C型肝炎ウイルスのNS3-4Aと呼ばれるタンパク質<sup>3)</sup>が、RIG-Iタンパク質からのシグナルを核へと伝える役割をするIPS-1タンパク質を分解することがこれまでに報告されていました。しかし、持続感染しないA型肝炎ウイルスも同様にIPS-1タンパク質を分解することから、IPS-1タンパク質の分解だけでは、C型肝炎の持続感染や肝臓に至るメカニズムを説明することはできませんでした。

#### （研究手法）

C型肝炎ウイルスと、ヒトの肝臓由来細胞及び遺伝子改変マウスを用いて研究を実施しました。また、試験管内の実験として、精製したC型肝炎ウイルスのNS3-4Aタンパク質と、精製したヒトのRipletタンパク質<sup>4)</sup>を用いて実験を行いました。

#### （研究成果）

C型肝炎ウイルスが感染した時に、ヒトの細胞からインターフェロン（I型）が産生されるには、RIG-Iタンパク質の活性化が必要です。私たちの研究グループは以前に、このC型肝炎ウイルス感染時のRIG-Iタンパク質の活性化に必要な分子としてRipletと名付けたタンパク質を発見しました。

今回の研究では、C型肝炎ウイルスのNS3-4Aタンパク質が、このRipletタンパク質の機能において重要な部位を分解することを証明しました。さらに、ヒトの肝臓由来の細胞と、C型肝炎ウイルスを用いて、人為的にRipletタンパク質の量を減少させると、細胞がC型肝炎ウイルスに感染しやすくなることを発見しました。興味深いことに、C型肝炎ウイルスが持続的に感染しているヒトの肝臓由来の細胞では、実際に、Ripletタンパク質の量が大きく減少していることを発見しました。これは、C型肝炎ウイルスが持続感染時に、Ripletタンパク質を分解することでインターフェロン（I型）の産生を抑制していることを示しています（参考図B）。これにより、これまで謎とされていたC型肝炎ウイルスが、他のウイルスと異なり持続感染するメカニズムの重要な部分が解明されました。

なお、発表論文では、Ripletタンパク質がRIG-Iタンパク質を活性化する分子機構も同時に解明しています。

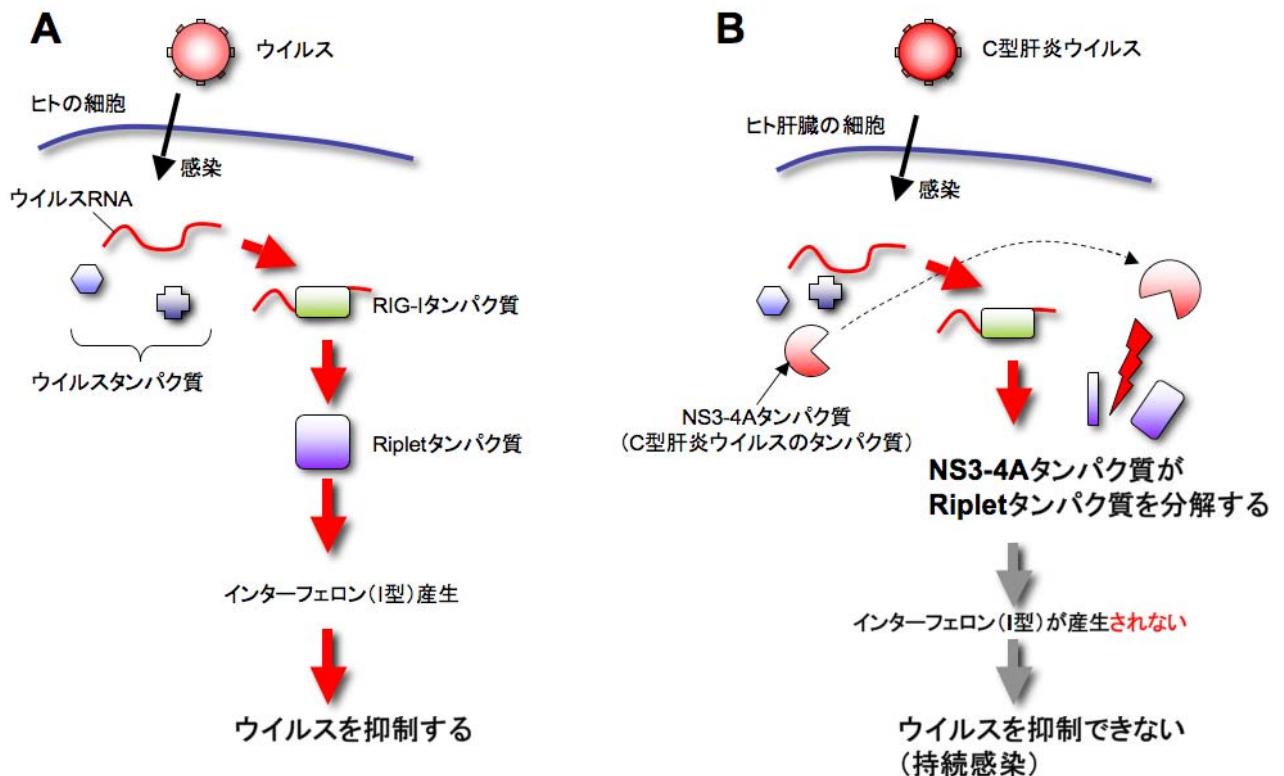
#### （今後への期待）

このRipletタンパク質の分解を抑える薬剤や、Ripletタンパク質を体内で大量に発現させる薬剤をスクリーニングにより同定することで、安価で副作用の少ないC型肝炎治療薬の開発につながると期待されます。

### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 講師 押海 裕之（おしうみ ひろゆき）  
TEL: 011-706-5056 FAX: 011-706-5056 E-mail: oshiumi@med.hokudai.ac.jp

## 【参考図】



### 図の説明

**A** ウイルスが感染すると、ヒトの細胞内にウイルスのRNAやタンパク質が現れます。ヒトの細胞内でウイルスを認識するセンサーはRIG-Iタンパク質です。RIG-Iタンパク質がウイルスRNAを発見すると、今度はRiptetタンパク質が活性化します。Riptetタンパク質はウイルスを抑制するインターフェロン(I型)の産生を誘導することでウイルスを抑制します。

**B** C型肝炎ウイルスは、このRiptetタンパク質を分解するために、I型インターフェロンが産生されず持続感染します。

## 【用語解説】

### (1) RIG-I タンパク質

ヒトの細胞質内に存在するタンパク質。ウイルスを認識するセンサー分子として働き、ウイルス RNA を発見する。

### (2) インターフェロン (I 型)

インターフェロンは、ヒトの細胞から産生される小さなタンパク質。インターフェロンを受け取った細胞は、ウイルスの RNA を分解するタンパク質や、ウイルスのタンパク質ができないようにするタンパク質を発現するようになり、ウイルスを抑制する。

### (3) NS3-4A タンパク質

C型肝炎ウイルスの持つタンパク質の一つ。タンパク質を分解する活性を持つ。

### (4) Riptet タンパク質

細胞質内に存在するタンパク質の一つ。RIG-I タンパク質がウイルス RNA を発見すると Riptet タンパク質が活性化し、インターフェロン (I 型) の産生を誘導する。