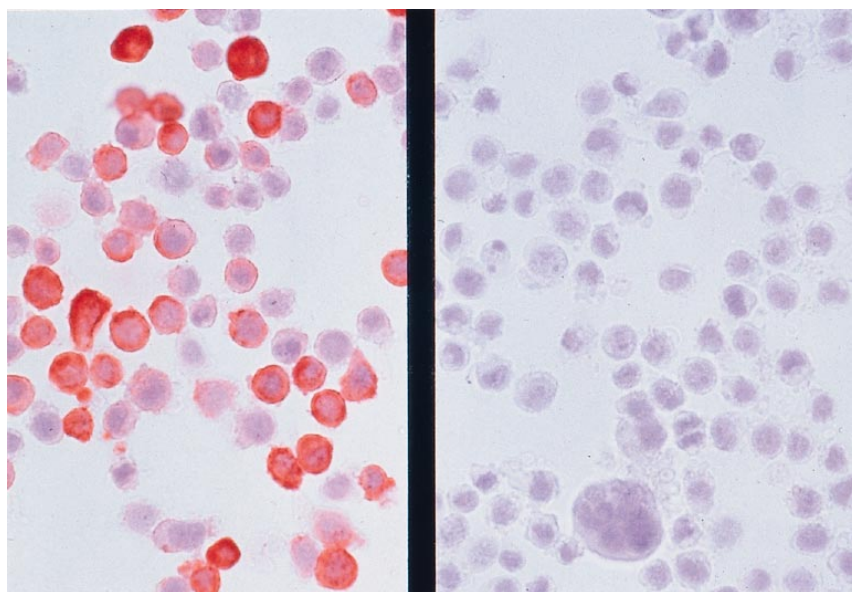


Molecular Mechanism of Host Defense against Retrovirus and Hepatitis Virus Infection

レトロウイルス・肝炎ウイルス感染症に おける生体防御の分子機構

プロジェクトリーダー 淀 井 淳 司

京都大学 ウイルス研究所 教授



図の説明 (1)

チオレドキシンはHTLV-I, EBV, HPVなどの様々なウイルス感染細胞で発現が亢進しています。図はHTLV-I感染細胞株ATL-2でチオレドキシンが高発現していることを示しています（抗チオレドキシン抗体を用いた免疫組織染色）。

1. 研究の目的

ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I) などのレトロウイルスやC型肝炎ウイルスは成人T細胞白血病 (ATL)、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、肝細胞ガンなどの疾病を引き起こします。これらの疾病の対策のために、ウイルス感染症における発症機構解明を行わなければなりません。

ウイルスが細胞に持続的に感染すること、また感染細胞の異常を起こすことがそのような発症の原因となっており、また、ウイルス蛋白が宿主細胞内の様々な分子を標的としてそれらに病気の原因となる変化を引き起こすと考えられています。この研究では、まず、ウイルス蛋白が宿主細胞側の重要な分子にどのように作用して異常を起こすかのメカニズムを検討します。

一方、ウイルス感染に際し、宿主は免疫系による防御を行うだけでなく、抗ストレス物質や酸化還元を調節する因子などの防御機構を誘導することによって生体防御を行っています。このような防御機構が壊れることが疾病につながると考えられます。この研究では生体防御機構がどのように調節されているかについて調べ、ウイルス感染症によってその破綻がどのようにして起こるかを検討します。

ウイルス感染症における生体防御の分子機構の解明をすることによって、ウイルス感染症に対する新しい予防策および治療手段を開発するための基礎になることが期待されます。



図の説明 (2)

チオレドキシンを高発現させたトランスジェニックマウスでは酸化ストレスに対して抵抗があり、脳梗塞巣が縮小し、少また糖尿病の発症が少なくなります。このようなマウスを用いてウイルス感染に対する生体防御機構について解析します。

2. 研究の内容

(1) 宿主細胞側のウイルス感染に対する分子機構の解析（淀井淳司、高林有道）

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-I）などのレトロウイルスやC型肝炎ウイルスは細胞に持続感染を引き起こし、いわばウイルスと細胞の共生関係を成立させます。感染細胞は不死化することによってp53の異常およびガン化などの結果を引き起こします。私たちはウイルス持続感染細胞の生と死のメカニズムについて、生体防御分子の観点から検討しています。特に私たちが以前より解析しているHTLV-I感染細胞より精製同定したヒトチオレドキシンについて検討しています。チオレドキシンは酸化還元酵素で、チオレドキシン系はグルタチオン系と並んで細胞の酸化還元調節に重要な働きをしており、様々な酸化ストレスに対する生体防御因子です。また、ウイルス感染細胞で発現が高まっており、ウイルスによるトランスフォーメーションに重要な役割を果たしていると考えられるので、これまで研究を進めてきました。

1) まず、ウイルスと宿主における生体防御分子の役割を解析するため、モデル系としてエプスタインバーウイルス（EBV）の複製を検討しています。生体防御分子チオレドキシン（TRX）を培養液に加えるとEBV複製あるいはウイルス蛋白合成を著明に抑え、PMAによるRaji細胞の細胞死を阻害する傾向が認められました。TRXは、ウイルスがその宿主細胞にとって致死的な増殖へ移行するのを抑え、細胞とウイルスが共存する状態（持続感染）を作り出すのに関与する可能性が考えられます。また、このようなTRXによるウイルス感染の防御作用についてはインフルエンザ感染実験の系でも認められています。2) さらに、ウイルス感染は細胞にとって一種の酸化ストレスとも考えられます。モデル系としてチオール酸化剤を用いて酸化ストレスによる細胞死のうちアポトーシスと呼ばれる細胞死について解析しています。ミトコンドリアからのチトクローム c の移行が観察され、またアポトーシスのシグナル伝達において、細胞内酸化還元環境が関与していることを示すデータが得られています。3) さらにガン化において遺伝子の変異からの生体防御に重要な役割を果たしているp53の活性に対するTRXによる調節機構について解析しています。4) 他の生体防御分子チオレドキシン2、グルタレドキシン、チオレドキシン結合蛋白の探索と解析、ウイルス感染におけるチオレドキシン分子の発現調節の分子機構についても解析を行っており、このような多面的なアプローチによって生体防御分子機構の解明とウイルス感染症における病因に迫ることができるのではないかと期待されます。

(2) C型肝炎ウイルス蛋白質による細胞の増殖変化（下遠野邦忠）

NS5AなどのC型肝炎ウイルス（HCV）タンパク質が細胞の増殖に及ぼす影響を明らかにすることを目的にして研究を行っています。1) C型肝炎ウイルス（HCV）タンパク質の一つNS4AがNS5Aと結合することによりNS5Aのリン酸化を制御します。NS4Aはさらに別のC型肝炎ウイルス（HCV）タンパク質NS3とも会合してNS3がコードするプロテアーゼ活性を制御します。2) 複製の制御に中心的な役割を果たしていると考えられるNS5Aがリン酸化酵素PKRと結合し、PKRの下流のシグナル伝達を抑制することを明らかにしてきました。また、NS5Aが細胞増殖の制御に直接関わっていることを示唆する知見が得られましたのでさらに解析しています。3) HCVがコードするセリンプロテアーゼの阻害剤のマススクリーニング系を開発し、さらにオリゴRNAライブラリーを構築しました。さらに、私どもはプロテアーゼ活性を示すNS3と結合するアプタマーを選択して、マイクロモル以下の濃度で阻害活性を示すオリゴRNAを単離していますので、抗HCV剤の開発にも拍車がかかると期待されます。

3. 研究の体制等

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：プロジェクトリーダー淀井淳司を中心にウイルス感染に対する宿主応答の分子機構について15名、コアメンバー下遠野邦忠を中心にウイルス蛋白の分子機構について6名、コアメンバー高林有道を中心にウイルス感染の病態について4名が、協力して研究を行っています。

実施場所：京都大学ウイルス研究所を中心に京都大学医学研究科との連携で研究を行っています。

