

インターフェロン依存的に産生される IBP は IFITM1 と結合し、
特定のウイルス感染を抑制する

Interferon-induced protein IBP interacts with IFITM1 and prevents particular viral infection

公立大学法人福岡女子大学 奥村 文彦



細胞にウイルスや細菌などが感染するとインターフェロンが産生される。その後、インターフェロンは ISG15 と呼ばれるタンパク質の産生を誘導し、ISG15 は細胞内で様々なタンパク質と結合する (ISG15 修飾と呼ばれる) (1)。タンパク質の ISG15 修飾は自然免疫応答、癌化、タンパク質産生、タンパク質分解、オートファジーなど、様々な生理現象に関与することが知られている。また、新型コロナウイルスのタンパク質 PLpro は、ISG15 修飾を抑制する酵素であることが相次いで報告されており、ISG15 修飾は新型コロナウイルス感染症を軽減する可能性がある。

本申請課題では、メッセンジャーRNA (mRNA) のキャップ構造に結合するタンパク質 4EHP の ISG15 修飾について解析し、ISG15 修飾による自然免疫応答の制御メカニズムを明らかにすることを目的とした。

4EHP は ISG15 修飾を受けるとキャップ構造への結合力が増し、特定の mRNA に結合することで、そのタンパク質産生を選択的に抑制すると考えられる(2)。現在、その候補タンパク質として、インターフェロン依存的に産生が誘導される IBP を同定している。IBP は機能未知であるため、まず IBP に結合するタンパク質を同定し、IBP の生理的役割を解明することを目的とした。その結果、IBP は Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) と結合することを見出した。IFITM1 はヘルペスウイルス等の特定のウイルス感染を抑制することが知られており、IBP の発現制御は抗ウイルス活性に影響を及ぼす可能性がある。また、IFITM1 は細胞内でリソソームに局在することが知られているため、IBP の細胞内局在を解析したが未だ明らかとはなっていない。しかしながら、IBP は IFITM1 に加え、リソソームに局在する Lysosomal-associated membrane protein 1 (LAMP1) とも結合していることを見出した。したがって、IBP と IFITM1 は、リソソーム膜上で共局在する可能性がある。また、IBP は特定のウイルス感染を抑制することを見出しているため、IFITM1 が存在しない細胞を用いてさらに解析中である。

以上をまとめると、ウイルス感染によるインターフェロンの産生は、IFITM1 の産生を誘導し、特定のウイルス感染を抑制する。一方、インターフェロンの産生は、IFITM1 に結合する IBP の産生も誘導するが、ISG15 修飾された 4EHP が選択的に IBP の産生を抑制すると考えられる。IFITM1 と IBP は複合体を形成して抗ウイルス活性を発揮している可能性があり、ISG15 修飾された 4EHP は、ウイルスを排除した後の不要な IBP の除去に関与していると考えられる。

【キーワード】 ISG15 修飾、ウイルス感染

【参考文献】

- 1.奥村文彦. ユビキチン様分子 ISG15 による免疫反応制御. 生化学. 2009;81(3):223-232.
- 2.F. Okumura, W. Zou, D. E. Zhang. ISG15 modification of the eIF4E cognate 4EHP enhances cap structure-binding activity of 4EHP. Genes & Development. 2007;21(3):255-260.