



新型インフルエンザやC型肝炎ウイルスに対する 新薬開発の為に遺伝子改変マウスの作成に成功

研究成果のポイント

- ・細胞内でウイルス感染に対する免疫反応の初期過程を解明
- ・Riplet 遺伝子のノックアウトマウス（ウイルス感染を抑えるインターフェロンが作られなくなる）の作成に成功
- ・新型インフルエンザやC型肝炎ウイルス感染に対する新規治療薬開発の進展に期待

研究成果の概要

北海道大学大学院医学研究科免疫学分野（教授・瀬谷 司）の押海裕之講師らは、感染症やがんの防御因子インターフェロンの誘導に必須の新規分子を同定し、その機能を解明しました。C型肝炎治療薬にも使用されているインターフェロンは、ウイルスに感染するとヒトの免疫担当細胞によって産生されます。押海講師はノックアウトマウスの手法を用いて、ウイルス感染を検知する仕組みにRipletと名付けた分子が関与し、効果的なインターフェロン産生の誘導に導くことを解明しました。この成果は、今後、新型インフルエンザやC型肝炎ウイルス等のウイルスに対する新薬の開発に大きく弾みがつくと期待されます。本研究成果は微生物学領域で最も影響力の大きいCell Host & Microbe誌に、日本時間12月17日（午前2時）に公開されました。

論文発表の概要

研究論文名：The ubiquitin ligase Riplet is essential for RIG-I-dependent innate immune responses to RNA virus infection.（ユビキチンリガーゼ・RipletはRNAウイルスへの免疫応答の起動に必須である）
著者：氏名（所属）：押海裕之（北海道大学）、宮下萌子（北海道大学）、井上直和（大阪大学）、岡部勝（大阪大学）、松本美佐子（北海道大学）、瀬谷司（北海道大学）
公表雑誌：Cell Host & Microbe
公表日：日本時間（現地時間）2010年12月17日（金）午前2時（米国東部時間12月16日正午）

研究成果の概要

新型インフルエンザや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インターフェロンの産生が抑えられており、インターフェロンを自然に誘導する方法の開発が待たれています。最近、ウイルスの遺伝子 RNA（核酸配列）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。

私たちはこの RNA センサーを活性化する分子を Riplet(リプレット)と名付けて報告しましたが、この Riplet が実際に生体内でウイルス感染から自己を守る働きをしていることを今回の報告で明らかにしました。私たちはまず Riplet 遺伝子のノックアウトマウスを作成しました。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、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ました。このことから、今後 C 型肝炎ウイルスがどのように Riplet 遺伝子の働きを阻害するかを解明することで新しい新薬の開発につながると期待されます。また、Riplet 遺伝子と類似した遺伝子の TRIM25(トリム 25) 遺伝子は、インフルエンザによって働きが阻害されることが知られています。そのため、同様の阻害が Riplet 遺伝子に対しても働いている可能性が有ります。今後の研究から、新型インフルエンザに対する新薬の開発につながることも期待されます。感染初期に関与する分子がインターフェロンの誘導と感染防御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。難治性疾患にはしっかりした基礎研究の基盤に立った新薬の開発が重要な課題です。

本研究は、押海講師の地道な努力による成果です。松本美佐子准教授はじめ免疫学分野の人たちと大阪大学遺伝子情報実験センター遺伝子機能解析分野（岡部教授）の協力を感謝いたします。

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免疫学分野・教授 瀬谷 司（せや つかさ）
TEL: 011-706-5073 FAX: 011-706-7866 E-mail: seya-tu@pop.med.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/>