

ストレスが抗ウイルス応答を選択的に調整する仕組みを発見

～ウイルス感染症に対する新たな治療展開に期待～

ポイント

- ・ASK1-p38 MAPK 経路が抗ウイルス応答の鍵タンパク質 MAVS のリン酸化を誘導することを発見。
- ・MAVS リン酸化が抗ウイルス応答である IFN 産生を選択的に促進することを発見。
- ・細胞ストレスが免疫応答を調整する分子機構を特定。

概要

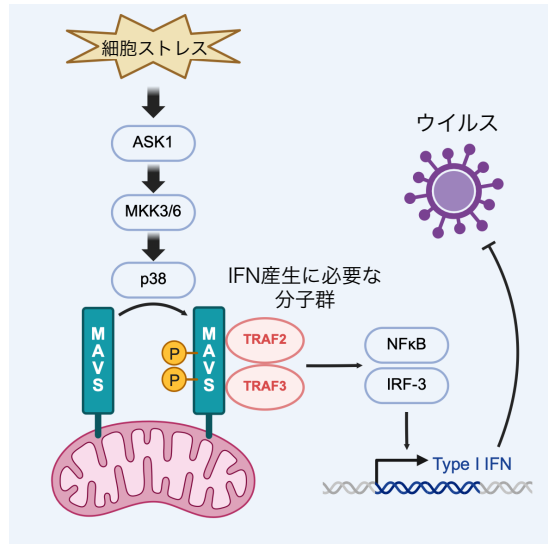
北海道大学遺伝子病制御研究所の岡崎朋彦准教授らの研究グループは、東京大学と徳島大学との共同研究により、抗ウイルス応答において中心的な役割を担うタンパク質 MAVS（ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質）が、細胞ストレスに起因するシグナル経路によってリン酸化修飾を受けることで、インターフェロン（IFN）産生が促進されることを明らかにしました。

これまでも、細胞ストレスが抗ウイルス免疫応答に影響を及ぼす可能性は示唆されていましたが、その分子機構の詳細は不明でした。

本研究では、ストレス応答に関わる ASK ファミリーに着目し、ASK1 が p38 MAPK を介して、MAVS のリン酸化を誘導することを発見しました。さらに、このリン酸化が、IFN 応答を選択的に増強する一方で、感染細胞のアポトーシスには影響を与えないことを明らかにしました。つまり、細胞ストレスは MAVS のリン酸化を介して、免疫応答の方向性を制御していることが示されました。

本研究で明らかになった分子機構は、ウイルス感染症に対する新たな治療戦略の糸口となると期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 8 月 13 日（水）公開の iScience 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図

細胞ストレスは、ASK1-p38 MAPK 経路で MAVS のリン酸化を誘導する。MAVS のリン酸化は IFN 産生を選択的に増強させ、ウイルスの封じ込めに貢献する。

【背景】

私たちの体を構成する細胞は、日々、様々なストレスにさらされています。たとえば、活性酸素の増加による「酸化ストレス」や、細胞内でのタンパク質の折りたたみ異常による「小胞体ストレス」などが知られています。こうした状況下では、細胞が本来の状態を回復しようとする「細胞ストレス応答」と呼ばれる仕組みが働きます。これまで、細胞ストレス応答はダメージから細胞を守るための反応として理解されてきましたが、近年では、免疫機能の調節にも関与していることが明らかになりつつあります。

ウイルスに感染した細胞は、感染拡大を防ぐために、抗ウイルス物質インターフェロン（IFN）を産生して周囲の細胞に警告を発するか、あるいは、感染細胞が自ら死を選ぶ（アポトーシス）など、異なる対応を取ります。こうした抗ウイルス応答の中心にあるのが、ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質 MAVS です。MAVS は IFN 誘導とアポトーシスという二つの異なる応答を、細胞が置かれた状態や環境に応じて使い分けられていると考えられています。

研究グループは、これまでに、ストレス応答にも関わる「ASK ファミリー」と呼ばれる酵素が、MAVS を介した免疫応答に関与していることを突き止めました。近年、様々な細胞ストレスが ASK ファミリーの活性を制御することも示唆する研究成果が報告されており、これらの知見は、ストレスが免疫応答の「強さ」だけでなく、「質」にも影響を与える可能性を示唆しています。

しかしながら、どのストレス経路が、どのような仕組みで MAVS の活性や免疫応答を制御しているのかは依然として不明でした。

【研究手法】

先述のとおり、研究グループはこれまでにストレス応答にも関わる「ASK ファミリー」と呼ばれる酵素が MAVS を介した免疫応答に関与していることを突き止めています。これは、ASK1 が MAVS を活性化し IFN 産生を誘導するというものでした。

そこで本研究では、この活性化機構の詳細を明らかにすることを目的としました。まず、ASK1 の下流のストレスシグナル経路を分子細胞生物学的手法^{*1}を用いて解析を行いました。続いて、ASK1 が誘導する MAVS のリン酸化部位を同定するため、質量分析法^{*2}を用いた解析を行いました。さらに、MAVS のリン酸化が抗ウイルス応答（IFN 産生・アポトーシス）に与える影響を検証するため、リン酸化修飾を受けないリン酸化不能型変異体 MAVS を作製し、野生型 MAVS と比較する実験を行いました。

また、細胞ストレスからの影響を調べるため、培養細胞において、酸化ストレス誘導試薬（Rotenone）や小胞体ストレス誘導試薬（Tunicamycin、Thapsigargin）を用いて、ストレス下での細胞の応答を調べました。最後に、MAVS のリン酸化がウイルスの感染の拡大防止に寄与するかを明らかにするため、緑色蛍光タンパク質 GFP を発現するウイルスを細胞に感染させ、ウイルスの感染拡大を可視化し、評価しました。

【研究成果】

本研究では、細胞ストレスが MAVS のリン酸化を介して、抗ウイルス応答を調整する仕組みを明らかにしました。

まず、ASK1-p38 MAPK 経路（細胞ストレス応答を担う経路）が MAVS のリン酸化を誘導することを明らかにし、そのリン酸化部位を特定しました。次に、MAVS のリン酸化が抗ウイルス応答に果たす役割を解析した結果、MAVS のリン酸化は IFN の十分な産生に不可欠である一方で、アポトーシスの誘導には影響を与えないことが分かりました（図 1A）。すなわち、MAVS のリン酸化が、免疫応答の「方向性」を決定づける分子スイッチとして機能することが示されました。

加えて、MAVS のリン酸化が、アダプタータンパク質^{*3}である MAVS の分子間相互作用に与える影響を免疫沈降法^{*4}で調べたところ、MAVS のリン酸化は IFN 産生に必要な他の分子群との結合を促進することが明らかになりました。

また、酸化ストレスや小胞体ストレスを細胞に誘導すると、MAVS のリン酸化レベルが増加し、さらに、ウイルス感染を模倣した条件下において、IFN 産生が促進することが分かりました（図 2）。これにより、酸化ストレスや小胞体ストレスが MAVS のリン酸化を通じて、IFN 産生を増加させることが分かりました。

最後に、MAVS のリン酸化が、ウイルス感染の制御に及ぼす影響を調べたところ、リン酸化不能型変異体 MAVS を発現する細胞では、ウイルス感染の拡大が顕著に認められました（図 1 BC）。以上の結果から、MAVS のリン酸化がウイルス感染の封じ込めに不可欠であることが示されました。

【今後への期待】

本研究は、細胞ストレスが免疫応答を制御する新たな分子機構を解明したものです。加齢や生活習慣病などで変化するストレス環境が、免疫機能にどのような影響を与えるかを理解する手掛かりとなり、ウイルス感染症に対する新たな治療戦略の展開に寄与することが期待されます。さらには、慢性炎症や代謝異常など、ストレスと免疫機能が関わる多様な病態に対しても、新しい研究や治療の方向性を示す可能性があります。

【謝辞】

本研究は以下の助成により実施されました：

日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (JP16K19149、JP18K07168、JP21K07064、JP24K02172、JP24K22007)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業「抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解 (JPMJFR204Q)」、化学及血清療法研究所化血研若手研究奨励助成、タカノ農芸化学研究助成財団研究助成、三菱財団自然科学研究助成、セコム科学技術振興財団挑戦的研究助成、内藤記念科学振興財団内藤記念次世代育成支援研究助成、アステラス病態代謝研究会研究助成、ノーステック財団タレント補助金、北大機能強化事業「新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成」(岡崎朋彦)

日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (JP15H05773、JP16H06481、JP16H06479、JP16H06279、JP22H00431、JP22H04925 (PAGS)、JP24H02322)、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 (JP18gm0610013、JP24gm1310004)、長瀬科学技術振興財団 (後藤由季子)

論文情報

論文名 MAVS phosphorylation acts as a checkpoint to modulate antiviral immunity
(MAVS のリン酸化が抗ウイルス免疫調節因子として機能する)
著者名 Dongyi Zhao^{1,2}、森本菜央^{1,3}、齋藤 俊太郎^{1,3}、石井 悠太郎^{1,3}、後藤 由季子^{2,5}、岡崎朋彦^{1,3} (北海道大学、¹ 北海道大学大学院生命科学院、² 北海道大学大学院生命科学院、³ 北海道大学大学院生命科学院、⁴ 東京大学大学院理学系研究科、⁵ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構)

雑誌名 iScience (オープンアクセスの総合学術誌)

DOI 10.1016/j.isci.2025.113256

公表日 2025 年 8 月 13 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 分子細胞生物研究室

北海道大学大学院生命科学院 准教授 岡崎朋彦 (おかざきともひこ)

TEL 011-706-5525 FAX 011-706-5522 メール okazaki@igm.hokudai.ac.jp

URL https://www.igm.hokudai.ac.jp/molcell/

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0801 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

TEL 011-706-5525 FAX 011-706-5522 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

