

抗ウイルス自然免疫応答における脱ユビキチン化酵素の機能解析

SATテクノロジー・ショーケース2026

■はじめに

新興・再興ウイルス感染症は、COVID-19 にとどまらず、今後も繰り返し発生することが予想される。今後のウイルス感染症対策を考える上で、それぞれのウイルスの生活環や病原性の理解に基づくワクチン・創薬の研究開発に加えて、多様なウイルス感染症に共通して作用する宿主の抗ウイルス生体防御機構の理解を通じた創薬標的を見出すことは非常に重要である。Retinoic acid-inducible gene-I like receptor (RLR) は、抗ウイルス自然免疫応答における主要な細胞内ウイルスセンサーである。RLR は、細胞内に侵入した RNA ウィルスを認識し、下流のシグナル伝達分子の活性化を介して、I 型 Interferon (IFN) を中心としたサイトカインの産生を誘導する(図1)。産生された IFN は、周囲の細胞を活性化し、感染細胞を迅速に排除する。一方、過剰な IFN 産生は、炎症応答の暴走であるサイトカインストームを惹起し、重症化につながるため、厳密な制御が必要である。ユビキチン・脱ユビキチン反応は、可逆的なタンパク質翻訳後修飾であり、タンパク質の厳密な機能制御に関与している。近年、ウイルス免疫応答に関与するユビキチン・脱ユビキチン化酵素が報告されているものの、その全容は明らかになっていない。本研究では、脱ユビキチン化酵素の一種である Ubiquitin-specific protease 10 (USP10) の抗ウイルス自然免疫応答における機能およびその分子制御メカニズムについて解析を行った。

■活動内容

1. 脱ユビキチン化酵素 USP10 は IFN 応答を正に制御する

USP10 遺伝子欠損 (USP10 KO) 細胞を樹立した後、野生型 (WT) および USP10 KO 細胞をウイルス感染させ、IFN 応答を q-PCR および WB 法により解析した。その

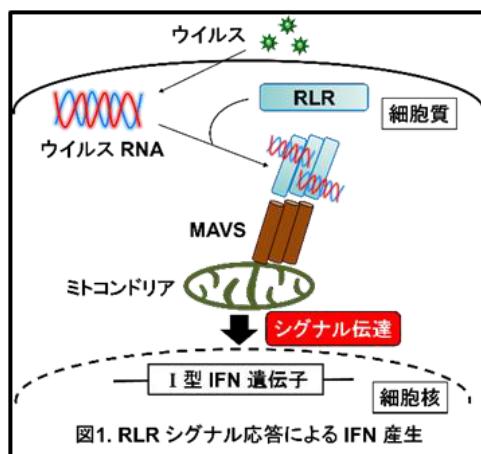


図1. RLR シグナル応答による IFN 产生

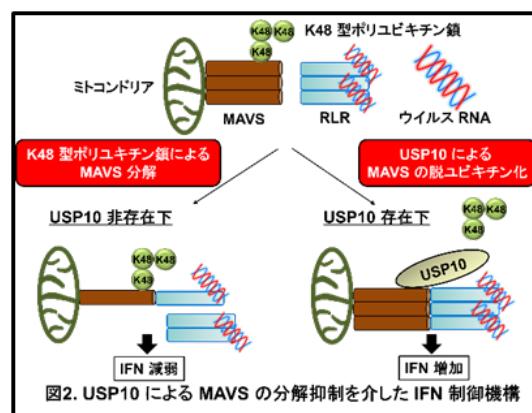
結果、USP10 KO 細胞は WT 細胞と比較して IFN 応答が減弱していたことから、USP10 は IFN 応答を正に制御する可能性が示唆された。

2. 脱ユビキチン化酵素 USP10 は、MAVS と特異的に結合する

USP10 がどのように IFN 応答を制御しているのか調べるために、免疫沈降法により、RLR シグナル関連分子との結合を検討した。結果として USP10 は、RLR のアダプター分子である Mitochondrial antiviral signaling (MAVS) と特異的に結合することが明らかとなった。

3. 脱ユビキチン化酵素 USP10 は MAVS の安定化に寄与する

USP10 による MAVS の分子制御メカニズムを解明するため、タンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミド (CHX) 処理時の MAVS 量を USP10 の存在・非存在下で比較検討した。結果として、CHX 処理時の MAVS 量は、WT 細胞 (USP10 存在下) と比較して、USP10 KO 細胞 (USP10 非存在下) で減少していたことから、USP10 は MAVS の安定化に寄与する可能性が示唆された。さらに、USP10 による MAVS の脱ユビキチン能を評価するため、USP10 および MAVS を過剰発現させ、免疫沈降法および WB 法で MAVS 上のユビキチン量を解析した。その結果、USP10 は、タンパク質のプロテオソーム分解を誘導する K48 型ユビキチン鎖を脱ユビキチン化していたことから、MAVS のプロテオソーム分解を阻害することで安定化を誘導している可能性が示唆された(図2)。



■関連情報等(特許関係、施設)

特になし

■キーワード: (1)抗ウイルス自然免疫
(2)タンパク質翻訳後修飾
(3)RLR

代表発表者
所 属
鈴木 優佑(すずき ゆうすけ)
千葉大学大学院 医学薬学府
先端医学薬学専攻
真菌医学研究センター
感染免疫分野

問合せ先
〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL:043-226-2791
E-mail:yusuke.s@chiba-u.jp