



HCVはSPPを標的としてMHC class I による抗原提示能を低下させる

微生物病研究所／高等共創研究院

教授 岡本 徹

Researchmap <https://researchmap.jp/TOKAMOTO>

研究の概要

持続感染するウイルスは免疫システムを回避する様々な手段を身に付け、長期に渡り人の体で増殖を続けます。C型肝炎ウイルス (HCV) の粒子を形成するコア蛋白質は、シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) と呼ばれるプロテアーゼによって切断を受けることが、蛋白質の安定性や機能に必須ですが、その意義は明らかではありませんでした。本研究では、HCVのコア蛋白質がSPPを利用することにより、本来のSPPの基質であるMHC class I分子の切断を阻害することを発見しました。したがって、コア蛋白質が発現している細胞では、MHC class I分子が切断されず、成熟化が阻害され分解を受けていることを明らかにしました。したがって、コア蛋白質発現細胞ではMHC class I分子による抗原提示能が低下しており、ウイルス感染等をCD8陽性のT細胞のような免疫細胞に情報伝達が十分にできないことを明らかにしました。特にHCVは、高率に持続感染することが知られ、私たちの免疫細胞ではHCVを排除することが困難であることが知られていますが、このようなコア蛋白質とSPPとの相互作用がウイルスの持続感染に貢献していることが考えられました。

研究の背景と結果

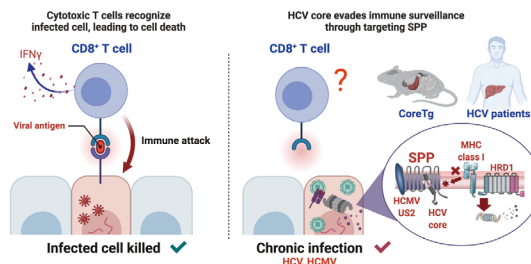
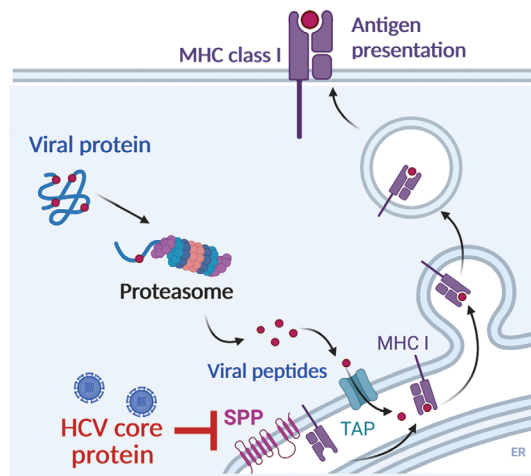
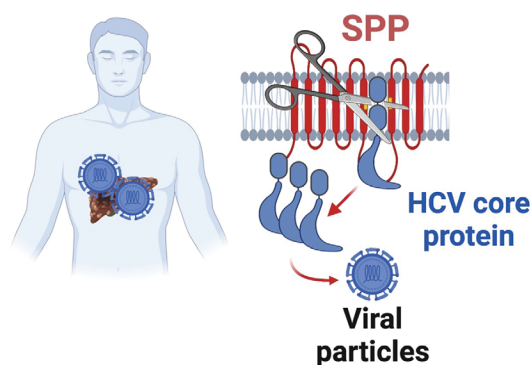
C型肝炎ウイルス (HCV) 感染では高率に持続感染しますが、HCVが持続感染を可能にする分子機序については不明でした。HCVゲノムにコードしているコア蛋白質はウイルスゲノムから翻訳される最初のウイルス蛋白質であり、ウイルス粒子形成や病原性発現に関与することが知られています。また、コア蛋白質は、翻訳後に宿主のシグナルペプチダーゼにより切断された後にさらにシグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) によって切断を受けて成熟コア蛋白質となります。これまでに、SPPによるコア蛋白質の切断はコア蛋白質の成熟化に必須であり、SPP阻害による未成熟コア蛋白質はTRC8と呼ばれるユビキチンリガーゼによる分解を受けることを明らかにしてきました。本研究では、SPPの宿主側の基質に注目しHCV存在下でのSPPの本来の基質への性状解析を行いました。

SPPの基質として知られている宿主側蛋白質の中からSPP欠損細胞において、コア蛋白質と同様に分解を受ける蛋白質を探索したところ、MHC class I分子がSPP欠損細胞において分解を受けていることを発見しました。また、HCV感染によるMHC class I依存性のCD8陽性T細胞の活性化をコアTGマウスやOT-Iマウスを用いて検討しました。さらにHCV感染患者からの肝組織におけるMHC class Iの発現を検討しました。

その結果、SPP欠損細胞で分解が誘導される細胞側因子としてHLA-A、-B、-Cを同定しましたが、これらの分子はMHC class I分子として知られており、SPPによる切断が抑制されるとユビキチンリガーゼのHRD1によって分解されることを確認しました。また、コア蛋白質は、MHC class I分子とSPPの相互作用からSPPを奪いことで、MHC class I分子が分解されることを明らかにしました。コア蛋白質発現細胞では、MHC class I分子の発現が低下しており、MHC class I分子による抗原提示能が減弱し、CD8陽性T細胞の活性化が抑制されていることを明らかにしました。さらに、HCV感染の肝組織ではHLA-A、-B、-Cの発現が低下しており、抗ウイルス薬 (DAA) で治療した肝組織では正常状態になることがわかりました。

研究の意義と将来展望

SPPを利用したMHC class I分子の制御戦略は、HCVだけではなく、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) にも備わっており、SPPはさまざまなウイルスの標的となっていることが考えられますので、持続感染を引き起こす広範なウイルスを標的とした病態緩和のための治療手段の開発が期待できます。



特許

論文

Hirano, Junki; Yoshio, Sachio; Sakai, Yusuke et al. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 1; 118(22): e2026184118, 2021, doi: 10.1073/pnas.2026184118

参考URL

キーワード

ウイルス感染症、慢性C型肝炎、MHC class I