

27X-am07

出芽酵母を用いた C 型肝炎ウイルス Core による ER ストレス誘導機構の解析
○高橋 庄太¹, 佐藤 直子¹, 色川 隼人¹, 久下 周佐¹ (¹東北医薬大・薬・微生物)

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)の病態発現機構の分子基盤の解析を目的としている。HCV タンパク質のうちキャプシドを形成する Core は病原性との関連が示唆されている。Core は成熟過程において小胞体に分布し油滴合成を誘導したり ER ストレスを付与したりする。近年 ER ストレスと発癌および癌の進行との関連が示唆されていることから、本研究では Core による ER ストレス誘導機構を検討した。

【方法】モデル真核生物の出芽酵母においては Core C 末端のプロセスに関わる Signal peptide peptidase の活性が弱く、未成熟型が保持される。そこで出芽酵母に Core を発現させ、成熟 (Core177) 未成熟型 (Core191) の C 末端の長さ違いによる細胞内応答 (油滴形成および ER ストレス応答) に対する違いを検討した。

【結果および考察】出芽酵母で C 末端の異なる Core を発現させると油滴形成および ER ストレス誘導は同時に起こらなかった。すなわち未成熟型である Core191 で油滴形成は誘導しないもの ER ストレス応答を強く誘導した。しかし、成熟型の Core177 では油滴形成は誘導するが、ER ストレス応答は誘導しなかった。さらに我々は Core の C 末端による ER ストレス誘導能の違いに着目した。Core191、Core177 はどちらも ER ストレス膜上細胞質側に存在していたが、Core191 は ER 内腔への異常タンパク質の蓄積を介して ER ストレス応答を誘導した。さらなる検討で ER 内腔の異常タンパク質の細胞質への輸送・分解 (ERAD-L) および ER で正常に折りたたまれたタンパク質のゴルジ体への輸送 (COP II 輸送) に Core191、Core177 間で大きな違いがあることが明らかになった。未成熟型 (Core191) の存在とそれによる ER ストレスの誘導はヒトでも起こっている可能性が示唆されており、Core の C 末端のプロセシングの違いが HCV の病態発現に及ぼす影響に興味を持たれる。