

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2004.7) 62巻 増刊7:448-458.

【ウイルス性肝炎 基礎・臨床研究の進歩】 C型肝炎ウイルス(HCV) C型慢性肝炎の治療 ヒト・インターフェロンの抗ウイルス作用発現の分子機構

吉田逸朗

2 HuIFN レセプター

表 1 に示すように、 α 、 β 、 ω 型から成る I 型 HuIFN は、II 型 HuIFN- α 、 β 、 ω 型 HuIFNAR による結合、細胞表面に存在する HuIFNAR (I 型 IFN レセプター) と HuIFNAR2.2 (II 型 IFN レセプター) の 2 つのサブユニットが結合し、Tyk2 及び JAK1 を活性化し、シグナル伝達を開始する。この過程は、細胞表面に存在する caveola 由来の膜タンパク質によって促進される。HuIFNAR1 と HuIFNAR2.2 は、細胞表面に存在する細胞間シグナル伝達分子の 2 つのサブユニットが結合し、Tyk2 及び JAK1 を活性化し、シグナル伝達を開始する。この過程は、細胞表面に存在する caveola 由来の膜タンパク質によって促進される。HuIFNAR1 と HuIFNAR2.2 は、細胞表面に存在する細胞間シグナル伝達分子の 2 つのサブユニットが結合し、Tyk2 及び JAK1 を活性化し、シグナル伝達を開始する。この過程は、細胞表面に存在する caveola 由来の膜タンパク質によって促進される。

も必ず須であるると考えられる。この観点から注
 目される抑制性因子群である。Cytokine Induced Suppressor(CIS)
 を含むSOCSファミリーは、シグナル伝達の要
 位を置するJAKの活性化を抑制することによ
 っ、サイトカインの作用を阻害する因子
 子であり(図2-a)、STATファミリーとほぼ同
 数の因子群で構成され、サイトカインの
 イトカインによる誘導され、サイトカインの
 作用発現を阻害する一文字通りのnegative feed back
 機構を担うSOCSファミリーの寄与によって、
 秩序のあるサイトカインシステムが成立して
 いると推測される。更に、チロシンリン酸化に
 よって活性化型に変えられ、STAT1を、脱リン酸化
 する酵素的シグナル伝達には何重もこの制御機
 構が張り巡らされている。

4 HuIFN による遺伝子発現の誘導

HuIFN によって発現が誘導・増強されるヒト
 遺伝子(HuISGs: IFN Stimulated Genes)は多種多様である。
 表4に1993年に要約¹⁴⁾された27個のHuISGsを示こ
 す。抗ウイルス作用を担う主要なISGは全てこ
 こに含まれるが、その後詳細な解析によっ
 てHuISGsは飛躍的に増加した。2001年現在、そ
 の数は335個と報告¹⁵⁾されており、その遺伝子
 の機能的な生物学的反映では多岐に亘る(表5)。IFNが多彩
 性の反響であるが、表5に見られるように、転写
 ISGs産物には転写因子、転写促進因子、転写
 阻害因子が含まれており、特に表4及び図1
 に見られるISG産物であるIRF-1は、様々な遺伝
 子の発現調節に広く関与する転写調節因子群
 IRFファミリー¹⁶⁾の一員である。従って、ISGs
 の多くは、IFNによる最初のISGs誘導・増強に
 スケード応答として現れる。IFNによつて誘導・増強
 もれる遺伝子の存在も報告¹⁷⁾された。この観点
 から考

する必要がある。

ISGs の構造遺伝子の上流に存在する ISRE(IFN Stimulated Response Element) あるいは GAF (Gamma-IFN Activated Factor) への活性型 STAT の結合が、転写開始複合体の形成を促進し、mRNA の合成が開始される (図 1)。構造遺伝子の上流には複数個 / 複数種の転写調節エレメントが存在しており、ISGs の転写開始は各エレメントに結合する複数の転写調節因子の複合作用によるものである。

5 HuIFN により誘導される抗ウイルス因子

図 3 に HuIFN による細胞レベルでの抗ウイルス作用発現機序の概略を示す。この図は 1995 年の総説 (18) に掲載したものを、一部の修正 (その他の部分) して再録したが、基本的には現在の理解と乖離していない。

I 型 IFN によって誘導される主要な抗ウイルス因子は、① 2', 5'-Oligoadenylate Synthase (OAS)、並びに② RNA dependent protein kinase (PKR) の 2 つであり、いずれもウイルス由来の高分子量 2 重鎖 RNA (dsRNA) と結

合することによって活性化される。

① OAS は活性化されてオリゴアデニル酸 (2-5A) を合成する。2-5A は細胞内に不活性型で構成性に存在する RNase L を活性化し、これが近傍にあるウイルス RNA を分解する事により、ウイルス増殖を阻害する。OAS の活性化因子である高分子量 dsRNA が存在しない細胞内では RNase は活性化されないため、ウイルス感染細胞に特異的に作用する。また、ssRNA に対する基質特異性は認められないので、ウイルス mRNA のみならず RNA 系ウイルスであればゲノム RNA も分解され、ウイルスの完全排除が可能である。一方、ウイルス感染が進行したり細胞内では、広範囲で OAS の活性化が起こり、細胞側 mRNA 等の分解と、それに続く蛋白合成の停止によるアポトーシスの誘導をもたらし。なお、図 3 に示されているホスホジエステラーゼは、2-5A を分解する事によって 2-5A による RNase 活性化システム (2-5A システム) の negative

のるけシト可
進すおポる
促進にPKR
存在にPKR
導存やのて
誘がin vivo
ス係のテ存現
シ関IFNス依発
一のるシIFNも
ト定す2-5A、てる
ポ一対2-5A、ずつれ
アにに、らよさ
る間、HCVがな論
よの、作用み進結
にと、作の促と
IFN値ちするのる
、の即ルよ導あ
と δ —イに誘が
ると性ウムス—
え度能抗テシ性
考程可るス—能

おわりに

しのして問、滅促。子ア
対有関するに死導る因たHCV
に特に照す様の誘あのれ。の程個る一感の
序にれ参関同胞スで他さる導とさポ
機スこをにと細シ能、導す誘子定アのIFN 1
現ル()型測肝一可ず誘進ス因決るHCVす
発イ。27) 性予染トがせて促シのてよHCVに
用ウる集受果感ポと導っ・一有っに、か
作のい説感効アこ誘よ強ト固よ物がら
スれて総非るHCVアこ誘よ強ト固よ物がら
ルぞしたIFN対すたよ返ス染をアス子解をる索細、IFNこ
イれ有れの対べにえシ感ルる因伝の盤れ検る析てる
ウそれをさHCVに述、IFN捉一スナける因伝の遺ら基ら種関の併さ
抗は構版HCVに述、IFN捉一スナける因伝の遺ら基ら種関の併さ
よス機出)療後とかポイルグおウ有のか子え種関の併さ
にイ回最い。IFN最 δ 係アウス細胞にた固観ると分現し等期
HuIFNにイ回最い。IFN最 δ 係アウス細胞にた固観ると分現し等期
て、ウな、たも6定の体え一肝感細、のするIFN発と明が
様々はき28) 章速度と自例ト染、肝っ誘に新伝雑の進
IFN—ポ感はの従ス性法遺複序る

文 献

- 1) Leaman DW, Roberts RM: Genes for the trophoblast interferon in sheep, goat, and musk ox and distribution of related genes among mammals. *J Interferon Res* 12:1-11, 1992.
- 2) Alexenko AP, et al: A classification for the Interferon- τ . *J Interferon Cytokine Res* 20:817-822, 2000.
- 3) Oritani K, et al: Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nature Med* 6:659-666, 2000.
- 4) Aoki K, et al: Limitin, an interferon-like cytokine, transduces inhibitory signal on B-cell growth through activation of Tyk2, but not Stat1, followed by induction and nuclear translocation of Daxx. *Exp Hematol* 31:1317-1322, 2003.
- 5) Ague M, Mogensen KE: *Interferon 5*, p7, Academic Press, London, 1987.
- 6) Romeo G, et al: IRF-1 as a negative regulator of cell proliferation. *J Interferon Cytokine Res* 22:39-47, 2002.
- 7) Takaoka A et al : Cross talk between interferon- γ and - α / β signaling components in caveolar membrane domains. *Science* 288:2357-2360, 2000.
- 8) 高岡晃教、谷口維紹：弱いシグナルと強い応答：I型インターフェロンレセプターを介した新たなシグナル伝達調節機構．*実験医学* 19(増刊):665-672, 2001.
- 9) Said A, et al: AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature* 407:94-98, 2000.
- 10) Kisseleva T, et al: Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 285:1-24, 2002.
- 11) Kalvakolanu DV: Alternate interferon signaling pathway. *Pharmacol Therapeu* 100:1-29, 2003.
- 12) Krebs DL, Hilton D: SOCS:physiological suppressors of cytokine signaling. *J Cell Science*

113:2813-2819, 2000.

- 13) Hoeve JT, et al: Identification of a nuclear Stat1 protein tyrosine phosphatase. *Mol Cell Biol* 22:5662-5668, 2002.
- 14) Sen GC, Ranshoff RM: Interferon-induced antiviral actions and their regulation. *Adv Virus Res* 42:57-102, 1993.
- 15) de Verr MJ, et al: Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J Leucocyte Biol* 69:912-9220, 2001.
- 16) Taniguchi T, et al: IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Ann Rev Immunol* 19:623-655, 2001.
- 17) Der SD, et al: Identification of genes differentially regulated by interferon α , β , or γ using oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15623-15628, 1998.
- 18) 吉田逸朗：ヒト・インターフェロン－抗ウイルス作用発現の分子機構．日本臨床 53（増刊）分子肝炎ウイルス病学（上）：909-922, 1995.
- 19) Kochs G, Haller O: GTP-bound human MxA protein interact with the nucleocapsids of Thogoto virus (Orthomyxoviridae). *J Biol Chem* 274:4370-4376, 1999.
- 20) Espert L, et al: ISG20, a new interferon-induced RNase specific for single stranded RNA, defines an alternative antiviral pathway against RNA genomic viruses. *J Biol Chem* 278: 16151-16158, 2003.
- 21) Yoshida I, et al: DNase activation as an anti-Vaccinia virus mechanism developed by interferon. *Virus Infection Seminar* 3:25-30, 2001.
- 22) 吉田逸朗：IFNの抗ウイルス作用とアポトーシス．臨床免疫 31:431-437, 1999.
- 23) Tanaka N, et al: Type I interferons are essential mediators of apoptotic death in virally infected cells. *Genes to Cells* 3:29-35, 1998.
- 24) Yasui K, et al: Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- α administration. *J Infect Dis* 177:1474-1479, 1998.

- 25) Neumann AU, et al: Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science* 282:103-107, 1998.
- 26) 箱崎幸也 : C型慢性肝炎の治療 - IFN治療適応の判断困難例で患者をどのように選択するのか、その必要はあるのか . *EBMジャーナル* 4:52-58, 2003.
- 27) 藤井暢弘 : ウイルス感染とインターフェロンシステム . *蛋白質・核酸・酵素* . 49:501-510, 2004.
- 28) 仲一仁、加藤宣之 : C型肝炎ウイルスのインターフェロン抵抗性の分子機構 . *蛋白質・核酸・酵素* . 49:526-533, 2004.
- 29) Vilcek J: Novel interferons. *Nature Immunol* 4:8-9, 2003.

表1 主なヒトIFNの諸性状*

型	I型IFN				II型IFN
	HuIFN- α	HuIFN- κ	HuIFN- ω	HuIFN- β	HuIFN- γ
主な産生細胞	白血球	ケラチノサイト	白血球	線維芽細胞	Tリンパ球
主な誘発因子	ウイルス	ウイルス dsRNA	ウイルス	ウイルス dsRNA	マイトジェン 感作抗原など
内因性誘発因子	IL1, TNF, IFN- β	IFN- β 、IFN- γ	IL1, TNF	IL1, TNF	IL1, IL2, IL18
分子量	15~23kDa	約30kDa	約25kDa	20~23kDa	21~26kDa
アミノ酸残基数	165~166	180	172	166	146
糖鎖の存在	-	-	+	+	+
分子種	28種	1種	1種	1種	1種
遺伝子名	HuIFN-A	(HuIFN-K?)	HuIFN-W	HuIFN-B	HuIFN-G
遺伝子座	9p22	9p21.2	9p22	9p21	12q24.1
イントロンの存在	-	+	-	-	+
レセプター	HuIFNAR	HuIFNAR	HuIFNAR	HuIFNAR	HuIFNGR
レセプター遺伝子座	21q22.1				6q23-q24 及び 21q22
シグナル伝達因子	STAT1 α 、STAT1 β 、STAT2				STAT1 α
活性化JAK	Tyk2/JAK1				JAK1/JAK2

*この他にHuIFN- λ 、HuIFN- ε 等の報告がある(文献28参照)。

ヒト以外の哺乳動物では、IFN- τ (bovine, ovine-trophoblast IFN)、IFN- δ (swine)、Limitin (murine)等が報告されているが、これらに対応するヒトIFNは報告されていない。