

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2011

課題番号：23659244

研究課題名（和文） ウイルス感染による代謝と細胞増殖の制御

研究課題名（英文） Regulation of metabolism and cellular proliferation by virus infection

研究代表者

石井 俊輔 (ISHII SHUNSUKE)

独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学研究室・主任研究員

研究者番号：00124785

研究成果の概要（和文）：

TNF- α は感染により誘導され、炎症メディエーターの発現やアポトーシスを誘導し、感染防御に関与する。私達は TNF- α シグナル伝達経路で機能する新規TRIMタンパク質を同定した。このTRIM欠損肝細胞では、コレステロール生成系遺伝子や脂質生成系の遺伝子の発現が上昇していた。これは、この新規TRIMタンパク質が、TNF- α シグナル伝達経路を制御して感染防御に関与すると共に、代謝系を制御することを示唆している。このように、免疫系と代謝系を繋ぐ鍵となる因子の機能が明らかにされた。

研究成果の概要（英文）：

TNF- α , which induces inflammatory mediators and apoptosis, is induced by pathogen infection, and is involved in pathogen protection. We have identified new TRIM protein that functions in the TNF- α signaling pathway. In the liver lacking this TRIM protein, the levels of genes that are involved in the biosynthesis of cholesterol and lipid are increased. This suggests that this TRIM protein is involved in the regulation of metabolism as well as in the pathogen protection via regulating the TNF- α signaling pathway. Thus, the key regulator that links the immune system and metabolism has been identified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：ウイルス感染、代謝、細胞増殖、TNF- α

1. 研究開始当初の背景

免疫系が代謝や細胞増殖と何らかの繋がりがあり、協調的に制御されていることは多

くのデータから示唆されてきたが、そのメカニズムは良く分かっていない。ようやく最近、

種々のサイトカインやTLRシグナルで活性化される転写因子 LXR や PPAR γ がコレステロール分泌系やアミノ酸代謝系の遺伝子の発現を制御することが示され、免疫系と代謝系の繋がり的一端が見え始めている。しかし、病原体の感染が代謝や細胞増殖を制御し得るのか、またどのようなメカニズムで制御するのかなどの基本的な事柄さえも良く分かっていない。

2. 研究の目的

私達は長らく転写コリプレッサー-Ski について研究してきたが、最近 Ski が新規 TRIM タンパク質を含むユビキチン化制御因子と複合体を形成し、ミトコンドリアに局在して感染防御に関与すること、そしてウイルス感染に応答してこの複合体が核内へ移行して、代謝や細胞増殖系を制御する一群の遺伝子の発現を制御することを見出した。この現象は、病原体の感染が代謝や細胞増殖を制御するメカニズムを明らかにする上で、大変有用である。そこで、この新規 TRIM タンパク質がどのように感染防御に関与するのか、またどのような遺伝子の発現を制御するのかを明らかにし、免疫系と代謝・細胞増殖系の繋がりを明らかにする。

3. 研究の方法

新規 TRIM 複合体の免疫系における役割を明らかにするため、1) 新規 TRIM タンパク質によってユビキチン化される標的タンパク質の同定、2) 標的タンパク質が関与するシグナル伝達経路の同定、3) 新規 TRIM タンパク質を含む複合体の構成因子の同定、の3つを生化学的、細胞生物学的手法を用いて解析する。一方、これらを証明するためには、新規 TRIM タンパク質を欠損するマウスが不可欠であるため、このノックアウトマウスを作製する。このマウスの作製はすでにほぼ完

了しつつあるので、これを使用する。また、この新規 TRIM タンパク質を含む複合体が、核内へ移行し、どのような遺伝子の発現を制御するかを明らかにするため、野生型とノックアウトマウス由来の組織・細胞での遺伝子発現パターンを、アレイを用いて解析する。

4. 研究成果

免疫系が代謝と何らかの繋がりがあり、協調的に制御されていることが示唆されているが、そのメカニズムは不明である。TNF- α は感染により誘導され、IL-1などの炎症メディエーターの発現やアポトーシスを誘導し、感染防御に関与することが知られている。私達が同定した新規 TRIM タンパク質は、TNF- α シグナル伝達経路の下流で機能する因子RIP1のユビキチン化を制御することにより、TNF- α によるアポトーシスを正に制御することを明らかにした。一方、このTRIMはストレス応答性キナーゼ p38 を活性化し、転写因子 ATF-2 を活性化することが示唆された。転写因子 ATF-2 は私達が最初に見出した転写因子で、様々なストレスにより活性化される。最近の研究により、低栄養条件下では、肝臓でのATF-2のリン酸化が低下し、コレステロール生成系遺伝子之発現が低下することが分かって来た。そこで、このTRIMノックアウトマウスを作製し、野生型マウスとノックアウトマウスの肝細胞を用いて、発現に差のある遺伝子をアレイ解析し、約 80 個の遺伝子発現が上昇していることを見出した。これらの遺伝子の多くが、HMG CoAレダクターゼなどのコレステロール生成系遺伝子、アセチルCoA合成酵素などの脂質生成系の遺伝子であった。以上の結果は、この新規TRIMタンパク質は、TNF- α シグナル伝達経路の下流でアポトーシスを制御して、感染防御に関与すると共に、転写因子ATF-2の活性化を介して、コレステロール代謝系を活性

化することが示唆された。このように、免疫系と代謝系を繋ぐ鍵となる因子の機能が明らかにされた。

本研究により、ウイルス感染が代謝や細胞増殖を制御し得ること、そして、どのようなメカニズムでウイルス感染が代謝や細胞増殖を制御するのかを理解するための糸口を明らかにすることができた。本研究の成果は、「免疫と代謝・細胞増殖の繋がり」を分子レベルで理解する一助となり、生命科学分野において基本的に重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- 1) Staton TL, Lazarevic V, Jones DC, Lanser AJ, Takagi T, Ishii S & Glimcher LH: Dampening of death pathways by Schnurri-2 is essential for T cell development. *Nature* 472, 105-109 (2011).
- 2) Seong KH, Li D, Shimizu H, Nakamura R & Ishii S: Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell* 145, 1049-1061 (2011).
- 3) Seong KH, Maekawa T & Ishii S: Inheritance and memory of stress-induced epigenome change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors. *Genes Cells* 17, 249-263 (2012).

[学会発表] (計4件)

- 1) 環境・代謝ストレスによるエピジェネティック変化と疾患
石井俊輔
第2回 Molecular Cardiovascular Conference II、小樽、9月1日(2011)
- 2) Inheritance of stress-induced epigenome change: research using

fly and mouse

石井俊輔

第34回日本分子生物学会年会、横浜、
12月13日(2011)

- 3) ストレスはATF-7を介してヘテロクロマチン形成とテロメアの長さを制御する

前川利男, 吉田圭介, Binbin Liu, 仲村賢一(東京都老人総合研究所), 田久保海誉(東京都老人総合研), 石井俊輔

第34回日本分子生物学会年会、横浜、
12月13日(2011)

- 4) ATF-7は炎症の抑制因子として機能する

吉田圭介, 前川利男, Claire Renard-Guillet(東大・分子細胞生物学研究所), 白髭克彦(東大・分子細胞生物学研究所), 石井俊輔

第34回日本分子生物学会年会、横浜、
12月13日(2011)

[図書] (計1件)

Seong Ki-Hyeon、石井俊輔

ストレスによるエピゲノム変化とその遺伝

実験医学、Vol 29、No18、2987-2989 (2011)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://rtcweb.rtc.riken.jp/lab/mg/mg.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 俊輔 (ISHII SHUNSUKE)

独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学研究室・主任研究員

研究者番号: 00124785

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし