

19 パパイン様タンパク分解酵素は SARS-Cov-2 ウイルスの伝播と自然免疫を制御する

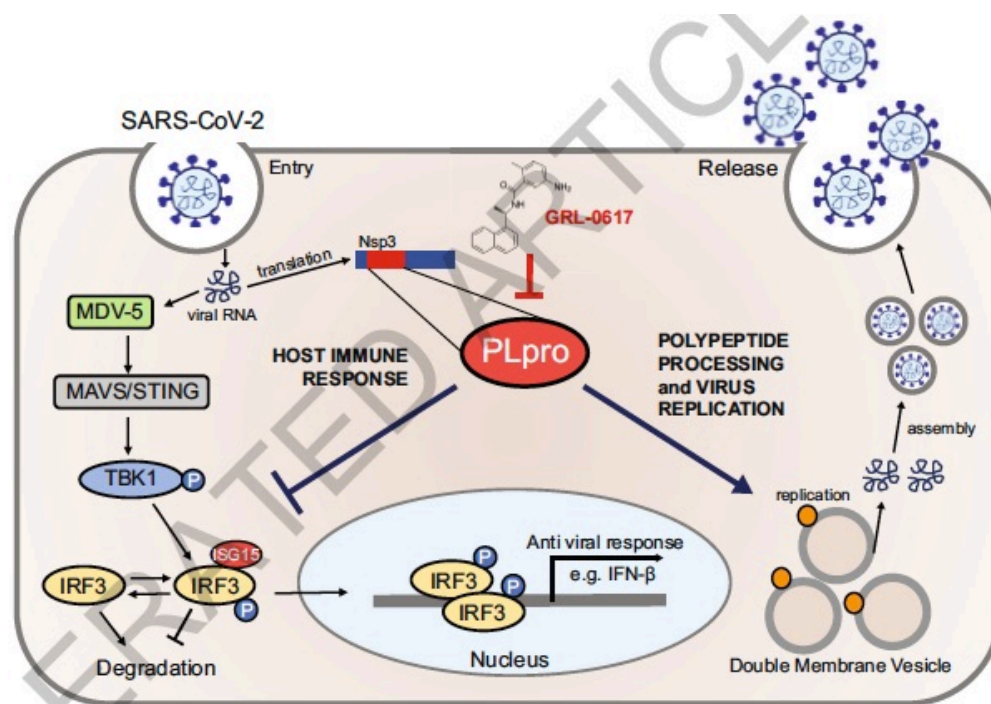
SARS-Cov-2 が感染した細胞内でまず作るものとして非構造タンパクとしての主タンパク分解酵素（メインプロテナーゼ, Mpro/3CLpro, nsp5）とパパイン様タンパク分解酵素(nsp3)などがあり、ウイルス複製のレプリカーゼ複合体を作る。この他の働きには自然免疫を回避するものがあり、例えば核内輸送に重要なインポルティン(Imp α , β 1)の阻害によって、インターフェロン(INF)の転写が抑えられる。また、ウイルス RNA をメチル化(m6a)する酵素も見つかっており、これによって宿主の自然免疫を回避する。今回、ドイツゲーテ大学、マックスプランク生物物理研究所の Dikic らは、INF に関連してウイルス防御に重要な ISG15 を SARS-Cov-2 が阻害し、自然免疫から逃れることを示したり。

パパイン様タンパク分解酵素(PLpro)はコロナウイルスにとって重要な酵素であり、ウイルスのポリタンパクを処理することによって機能的なレプリカーゼ複合体（複製に必要な酵素）を作り、ウイルスの伝播を担う。また、この酵素は、宿主の翻訳後タンパク修飾を開裂することにより、ウイルスに対する免疫を回避する。筆者らは、この SARS-Cov-2PLpro(SCoV2-PLpro)の生化学的、構造的、機能的な特徴を示し、INF-NF- κ B 経路を操作する SARS-CovPLpro(SCoV-PLpro)との違いを明らかにした。SCoV2-PLpro と SCoV-PLpro とは遺伝子配列では 83%の相同性があるが、宿主の基質に対する傾向が異なる。とくに、SCoV2-PLpro はユビキチン様タンパクである ISG15 を開裂するのに対し、SCoV-PLpro は主としてユビキチン鎖を標的とした。SCoV2-PLpro と ISG15 複合体の結晶構造の解析では、ISG15 の N 末端のユビキチン様タンパクとの相互関係が明らかになり、この部位との高親和性と特異性が明らかになった。さらに、感染に際して SCoV2-PLpro は、インターフェロン反応因子 3(IRF3)からの ISG15 の開裂に関わっており、type1 インターフェロン反応を減弱させた。重要なこととして、GRL-0617 による SCoV2-PLpro の抑制は、ウイルスによる細胞変性効果（感染により細胞が融合すること）を阻害し、抗ウイルスインターフェロン経路を擁護し、ウイルスの複製を減弱させた。これらの結果は、SCoV2-PLpro を標的にすることがウイルスの感染を抑制し、抗ウイルス免疫を促進するという二重治療効果を浮き彫りにした。

ISG15 はユビキチンと同様に、タンパクを修飾する分子です。実験ではまず PLpro を精製して SCoV2-PLpro のほうが SCoV-PLpro より ISG15 を切り離す活性が強いことを示しています。一方で、SCoV-PLpro のほうはユビキチンを切り離す活性が強く、相同性の高いウイルス同士でも基質に差があることがわかりました。したがって、自然免疫の抑制では SCoV は INF-NF- κ B 経路を SCoV2 では IRF 経路を阻害することになります。

また、SCoV にたいして開発されていた GRL-0617 という化合物が SCoV2 にも有効であることがわかり、ウイルス感染と自然免疫の阻害という両方にたいして効果が期待できることがわかりました。

ややこしいですが、以上の結果をまとめると次の図（本文では Extended data Fig.7）のようになり、実に巧妙なウイルスであることがわかります。



文献

- 1) Shin D, M, et al. Papain-like protease reulates SARS-Cov-2 viral spread and innate immunity. Nature. doi:10.1038/s41586-020-2601-5.