

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	自然免疫応答因子 ISG15 による細胞死の抑制		
研究テーマ (英文)	Prevention of cell death by innate immune response factor ISG15		
研究期間	2018年 ~ 2021年	研究機関名	名古屋大学、福岡女子大学
研究代表者	氏名	(漢字)	奥村 文彦
		(カタカナ)	オクムラ フミヒコ
		(英文)	Fumihiko Okumura
所属機関・職名		公立大学法人福岡女子大学国際文理学部・准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	嘉村 巧
		(カタカナ)	カムラ タクミ
		(英文)	Takumi Kamura
所属機関・職名		名古屋大学大学院理学研究科・教授	

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

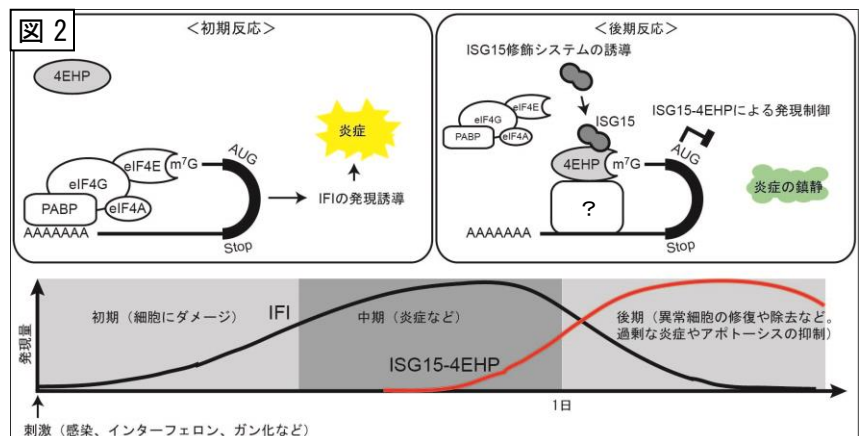
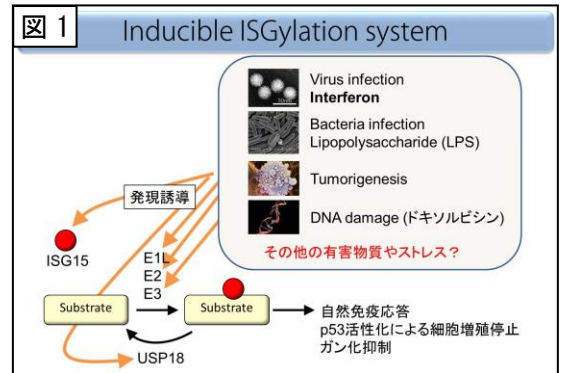
ISG15 はインターフェロン刺激などで誘導されるユビキチン様分子として発見された (Farrell, P. J. et al., *Nature* 1979)。ユビキチン修飾はタンパク質分解やシグナル伝達、エンドサイトーシスなど多彩な生理活性を担うことが知られている。

一方、400種類ほどのタンパク質が ISG15 修飾を受けることが知られているが、ISG15 修飾の役割は明らかとなっていない (図1)。これまでの解析から、ISG15 修飾を受けた 4EHP が選択的に IFI の翻訳を抑制していることが示唆された。IFI はアポトーシスや炎症に関与していることが示唆されているインターフェロン誘導性のタンパク質である (図2)。

まず、IFI ノックダウン細胞株を作製し、インターフェロン存在下で細胞増殖速度を解析したが、コントロール細胞と比べて変化がないことが明らかとなった。また、いくつかの薬剤によりアポトーシスを誘導し解析したが、IFI ノックダウンは影響を与えなかった。

次に、IFI 結合タンパク質を同定し、その役割を推測することにした。293T 細胞に IFI を過剰発現させ、免疫沈降で回収し、その結合タンパク質を質量分析により同定したところ、A5B を同定した。

現在、IFI と A5B の結合を確認している。A5B は ATP 産生に関与するタンパク質であるため、細胞内 ATP 濃度を解析したところ、IFI ノックダウンにより細胞内 ATP 濃度が増加することが明らかとなった。これは、細胞を低グルコース環境で培養した時に顕著であり、今後詳細に解析し、IFI の役割を明らかにする。



発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

ISG15 is a ubiquitin-like protein induced by interferon (Farrell, P. J. et al., *Nature* 1979). Approximately 400 proteins are ISGylated but its function is not clear. We identified that ISGylation of mRNA CAP binding protein 4EHP increases CAP binding activity. It is suggested that ISGylated 4EHP recognizes specific mRNA in cooperation with unknown protein, and prevents its translation. We also identified candidate gene, *IFI*, to be downregulated by ISGylated 4EHP. *IFI* is also induced by interferon, and suggested to induce apoptosis.

We established *IFI* knockdown cells and examined cell growth and apoptosis. However, there were no differences. Next, we tried to identify *IFI*-interacting proteins to estimate its function. As a result, we identified several candidate proteins including A5B, which contributes to ATP generation.

Now we are confirming the interaction between *IFI* and A5B. Interestingly, *IFI* knockdown increased ATP concentration, especially under low glucose condition. Further investigation will shed light on *IFI* function.

共同研究者	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)	ドンガー ザン	
		(英文)	Dong-Er Zhang	
	所属機関・職名		University of California, San Diego・Professor	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				