

題目： RLR を介した抗ウイルス自然免疫応答の機能解析

The functional analysis of RLR-mediated antiviral innate immune responses.

発表者：尾野本 浩司（千葉大学真菌医学研究センター 感染免疫分野・助教）

関連ミッション： 新領域開拓

要旨：

自然界には多種多様なウイルスが存在し、我々人類を含め、あらゆる生物へ感染する機会を窺っている。このウイルス感染症に対する防御機構として、ヒトを含む高等脊椎動物には自然免疫と獲得免疫の 2 種類の免疫機構が備わっている。感染を最初に感知する自然免疫は、ウイルス特異的な構造を非自己として認識し、I 型 Interferon (IFN) を中心とした抗ウイルス応答を発動する。自然免疫を発動させるウイルス感染センサーは、細胞外と細胞質内にそれぞれ独立して存在しており、細胞質内には RIG-I, MDA5, LGP2 からなる RIG-I-Like Receptor (RLR) と呼ばれる RNA ヘリカーゼがウイルス RNA センサーとして機能している。

RIG-I 及び MDA5 は、異なる構造を持つウイルス由来の非自己 RNA をそれぞれの C-terminal domain (CTD) およびヘリカーゼドメインで検知し、ATP 依存的に活性化へと立体構造を変化させ、N 末端側の caspase recruitment domain (CARD) を介して下流へとシグナルを伝達し、I 及び III 型 IFN や炎症性サイトカインの産生を誘導する。一方で、過剰な炎症反応は様々な自己免疫疾患を引き起こすため、RLR シグナルの活性化は厳密に制御されている。

これまで、RLR の活性化機構やシグナル伝達メカニズムについては盛んに研究が行われてきたが、RLR が細胞質内のどこでウイルス RNA を感知しているかについては殆ど明らかにされていなかった。そこで我々は、RLR によるウイルス RNA 感知の場に焦点をあて、ウイルス感染時における RLR の細胞内局在についての解析を行った。その結果、通常細胞質内に分散して発現している RLR が、ウイルス感染に伴い細胞質内で顆粒状に集積し、ウイルス RNA 及び抗ウイルスタンパク質と共局在していることが明らかとなった。またこの顆粒には、種々のストレス応答によって一過的に形成される細胞質内構造体として知られるストレス顆粒 (Stress granule) のマーカータンパク質が共局在していることが明らかとなった。さらに、この顆粒形成を阻害すると、RLR を介した I 型 IFN 産生を含む抗ウイルス応答が著しく阻害されたことから、この顆粒が、RLR による RNA 検知とシグナル伝達に

重要な役割を担うことが明らかとなった。これらの結果から得られた各種ウイルス感染に対する RLR によるウイルス認識メカニズムについて考察したい。