

ウイルス感染に対抗する新たな免疫反応の仕組みを解明

IFReC の審良静男教授(拠点長)、奈良先端科学技術大学院大学の川崎拓実助教、河合太郎准教授(いずれも IFReC 兼任)らの研究グループは、ウイルス感染に対する免疫反応が、細胞膜に存在するリン脂質の一種イノシトール 5 リン酸^[1]により制御されていることを明らかにしました。

<研究の背景>

ウイルスなどの病原体の感染は自然免疫系により認識されることが知られています。この認識により、細胞はインターフェロンや炎症性サイトカインをはじめとする液性因子(サイトカイン)を産生します。細胞から放出されたサイトカインは引き続きキラーT細胞の活性化やB細胞による抗体産生といった獲得性免疫による生体防御の誘導に重要な役割を果たします。自然免疫による病原体の認識は、病原体固有に存在する構造を認識する受容体(自然免疫受容体)により行われます。自然免疫受容体が病原体成分を認識すると細胞内シグナル伝達たんぱく質が順次活性化し、最終的に転写因子が活性化します。その結果、サイトカイン遺伝子の発現が誘導されて、サイトカインの産生が開始されます。各々の病原体由来の構造物に対する自然免疫受容体と、受容体からサイトカイン産生に至るシグナル伝達経路の全容は明らかになりつつありますが、依然として不明な点も数多く残されています。TANK Binding Kinase 1(TBK1)は、ウイルス感染により活性化し、転写因子Interferon Regulatory Factor(IRF)3 を直接リン酸化するリン酸化酵素として知られています。リン酸化されたIRF3は細胞質内より核内に移行し、I型インターフェロンをはじめとするサイトカインの発現を誘導します。私たちはTBK1によるIRF3のリン酸化がウイルスに対するI型インターフェロン産生に必須であることを明らかにしてきましたが、どのようにTBK1-IRF3シグナルの活性化が制御されているかは不明でした。そこで私たちは、TBK1-IRF3シグナル活性化メカニズムを明らかにするために研究を行いました(図1)。

<研究手法と成果>

私たちはTBK1-IRF3の活性化メカニズムを明らかにするため、TBK1-IRF3のシグナルを活性化し得る細胞内因子の探索を行いました。その結果、イノシトール5リン酸がIRF3と結合すること、この結合はTBK1によるIRF3のリン酸化を増強することで、インターフェロン産生を促進することを突き止めました。また、イノシトールリン酸の5位をリン酸化することでイノシトール5リン酸の産生に関わるリン酸化酵素PIKfyveの活性化を薬剤により阻害したり、ノックダウン法により発現を抑制すると、ウイルス感染によるインターフェロンの産生が減少することがわかりました。ウイルス感染によりイノシトール5リン酸の細胞内の量は増えることもわかりました。また、このイノシトール5リン酸の産生はPIKfyveの阻害により抑制されることがわかりました。以上のことから、ウイルス感染時の細胞の応答には、イノシトール5リン酸が必要であることがわかりました。さらに、樹状細胞に合成イノシトール5リン酸を与えると、インターフェロンなどのサイトカインが産生されることがわかりました。イノシトール5リン酸が樹状細胞を活性化することができることから、イノシトール5リン酸が生体内で抗体を作る時の補助的な役割「免疫賦活化能」を発揮するか調べました。イノシトール5リン酸を抗原とともにマウスに免疫した結果、抗原特異的な抗体が産生することから、イノシトール5リン酸に免疫賦活化能があることがわかりました(図2)。

<今後の期待>

イノシトール5リン酸は、イノシトール3リン酸や、イノシトール4リン酸などに比べ、役割があまり知られていないイノシトールリン脂質であり、生体内での存在量も少ないのです。今回はじめて、自然免疫のシグナル伝達において、イノシトール5リン酸がウイルスに対する免疫応答で重要な役割をもつことが明らかになりました。また、イノシトール5リン酸が免疫賦活化能を有していることから、新しいタイプの免疫賦活剤として活用できる可能性があります。イノシトール5リン酸は、これまでの免疫賦活剤と異なり、生体内由来の物質であり、より毒性が少なく安全性の高い免疫賦活剤としての活用が期待されます(図3)。

<補足説明>

[1] イノシトールリン脂質、イノシトール 5 リン酸

イノシトールリン脂質とはイノシトール環と脂肪酸からなるリン脂質。イノシトールリン脂質の内、イノシトール環の5位の部位がリン酸化されたものをイノシトール 5 リン酸と呼ぶ。

[2] リン酸化酵素

ATP からリン酸基を基質分子に転移する酵素の総称で、基質はリン酸基の転移により活性化の調節を受ける。

[3] 転写因子

遺伝子の働きをオンにしたりオフにしたりする機能を持つタンパク質。DNA 上に存在する転写を制御する領域に結合し、遺伝子発現のタイミングや量を調節する。

[4] 樹状細胞

抗原提示細胞として機能する免疫細胞。また、積極的にサイトカイン等を放出することにより、生体防御に役立っている。

<著者・掲載論文・雑誌>

- Takumi Kawasaki, Naoki Takemura, Daron M. Standley, Shizuo Akira and Taro Kawai
- The second messenger phosphatidylinositol-5-phosphate facilitates antiviral innate immune signaling
- *Cell Host & Microbe*

2013年8月15日午前1時(日本時間) online 掲載

<参考図>

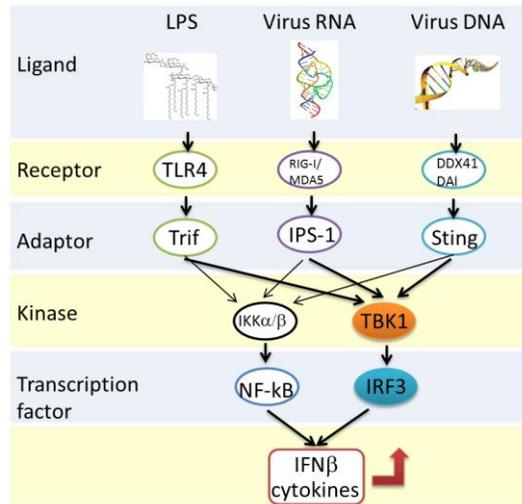


図 1 自然免疫のシグナル伝達

ウイルスなどの病原体由来の構造物が、細胞内のレセプターに認識されると、各々のアダプターたんぱく質を介して、TBK1-IRF3 シグナルなどが活性化し、インターフェロンなどのサイトカインの産生を誘導する。

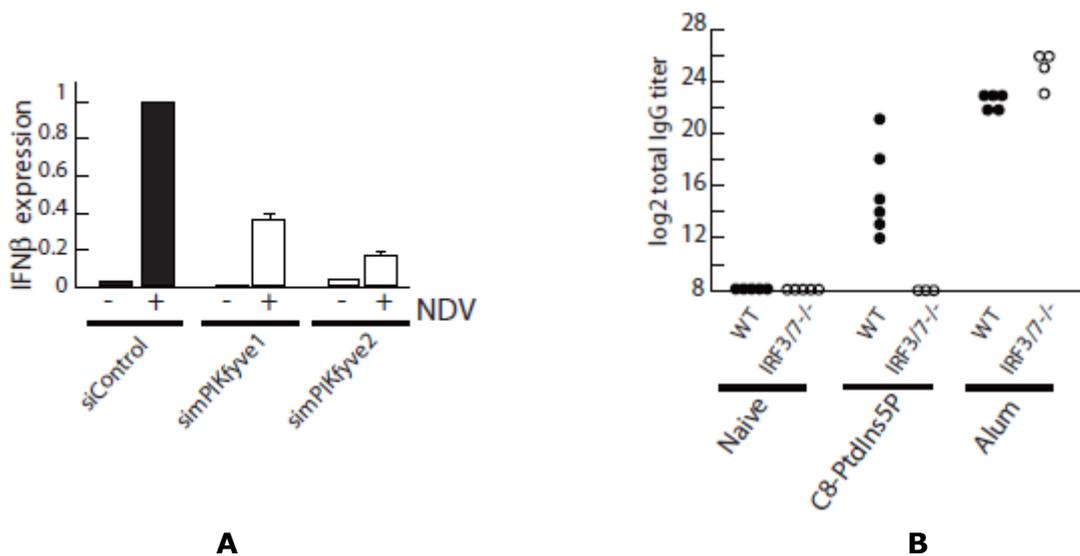


図 2 イノシール 5 リン酸が自然免疫の活性化に重要である

A, イノシール 5 リン酸の産生に関わるリン酸化酵素 PIKfyve の発現を抑制するとウイルス(Newcastle disease virus; NDV)感染によるインターフェロン(IFNβ)が減少する。

B, マウスに合成イノシール 5 リン酸(C8-PtdIns5P)もしくは Alum(陽性コントロール)とともに卵白アルブミン(OVA)抗原を投与して、OVA 特異的抗体(IgG)の量を計ると、野生型マウス(WT; Wild type)ではイノシール 5 リン酸により抗体産生が上昇するものの、IRF3/7 ノックアウトマウスでは抗体産生しない。

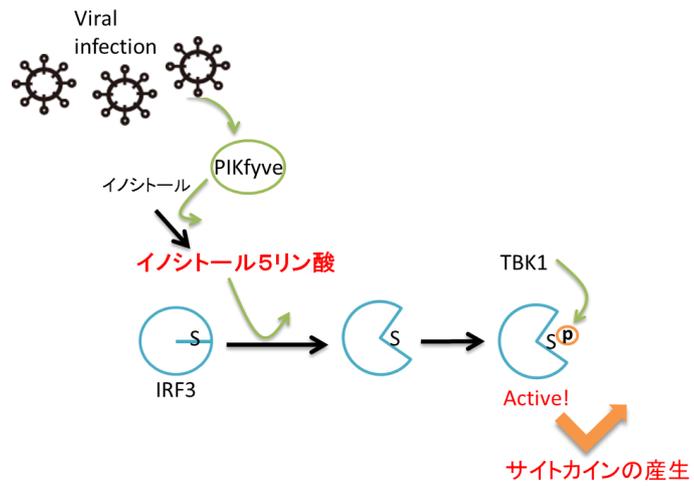


図3 イノシトール5リン酸による自然免疫シグナルの制御メカニズム

ウイルスが感染するとイノシトールが PIKfyve によりリン酸化されイノシトール 5 リン酸が産生される。イノシトール 5 リン酸は IRF3 と結合することで、リン酸化サイトが TBK1 により効率的にリン酸化されるようになる。