

Antiviral protein Viperin promotes Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9-mediated type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells.

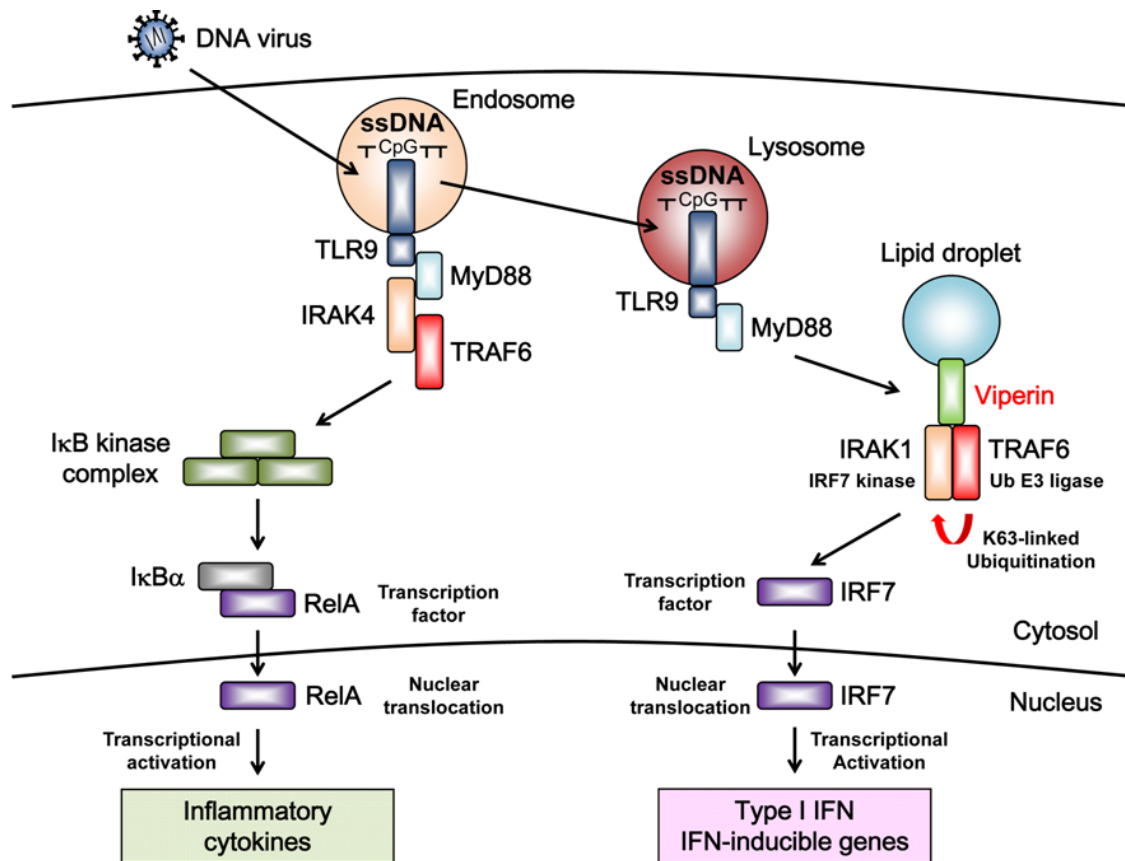
Saitoh T, Satoh T, Yamamoto N, Uematsu S, Takeuchi O, Kawai T, Akira S.

Immunity. 2011 Mar 25;34(3):352-63.

自然免疫は、病原体の構成成分を感知することができるパターン認識受容体によって誘導され、ウイルスをはじめとした病原体感染に対する防衛線として重要な役割を果たしています。Toll-like receptor (TLR)や Rig-like receptor (RLR)などの様々なパターン認識受容体が、I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導することで自然免疫応答に関わっていることが知られています。I 型インターフェロンは、TLR や RLR によって活性化される転写因子 Interferon regulatory factor (IRF) 3と IRF7 によって誘導され、様々な抗ウイルス因子の発現を誘導することで宿主をウイルス感染から保護しています。ウイルスを感知し、I 型インターフェロン産生を誘導する経路としては、次の3つがよく知られています。形質細胞様樹状細胞においては、リソソームにおいて RNA ウイルスの ssRNA と DNA ウイルスの ssDNA をそれぞれ認識した TLR7 と TLR9 が転写因子 IRF7 の活性化を誘導し、I 型インターフェロンを誘導します。細胞内に侵入した RNA ウイルスの核酸は RLR により認識され、I 型インターフェロン産生が誘導されます。細胞内に侵入した DNA ウイルスを認識するメカニズムについてはまだ不明な点もありますが、STING と呼ばれるシグナル伝達因子が重要な役割を果たしていることが明らかになっています。I 型インターフェロン産生を誘導するこれらの経路の活性化には、インターフェロン誘導性遺伝子が深く関わっており、前述した TLR7、Rig-i、IRF7 なども該当します。しかしながら、I 型インターフェロンによって誘導される遺伝子は多岐にわたっており、その中には自然免疫の制御における役割がよく分かっていない遺伝子も数多く残されています。今回の研究で私たちは、様々なパターン認識受容体の活性化により発現が誘導されるインターフェロン誘導性遺伝子 Viperin (正式名 RSAD2)に着目しました。Viperin は、サイトメガロウイルスの感染によって誘導される遺伝子として見出され、C 型肝炎ウイルスをはじめとしたフラビウイルスの増殖を抑制することが既に知られています。Viperin は、N 末端側に両親媒性の α -ヘリックスドメインを有し、小胞体と脂肪滴に存在しています。私たちは、Viperin の自然免疫応答における役割を明らかにするために、Viperin 遺伝子改変マウスを作製しました。解析の結果、直接的なウイルス複製阻害に加えて、形質細胞様樹状細胞からのI型インターフェロンの産生においても Viperin は重要な役割を果たしていることを見出しました。

Viperin は、形質細胞様樹状細胞において TLR7/9 の刺激より IRF7 依存的に強く発現誘導され、脂肪滴上に局在しています。Viperin 遺伝子改変マウスを用いた解析から、Viperin を欠損した形質細胞様樹状細胞においては、TLR7/9 を介した IRF7 依存的な I 型インターフェロンの産生が顕著に減弱していることが明らかになりました。Viperin は、形質細胞様樹状細胞において TLR7/9 の下流で IRF7 を活性化するために働くシグナル伝達因子として知られている TRAF6 と IRAK1 に結合し、これらの因子を脂肪滴上へとリクルートしています。その結果、TRAF6 による IRAK1 の K63 結合型のユビキチン化が効率的に誘導され、修飾を受けた IRAK1 による IRF7 活性化を介して I 型インターフェロンの産生が促進されます。一方で、細胞内に侵入したウイルス核酸を感知した Rig-like receptor を介した I 型インターフェロンの産生には、Viperin は関与していません。これらの解析結果から、Viperin は形質細胞様樹状細胞における TLR7/9 を介した I 型インターフェロンの産生を促進することによって、抗ウイルス応答に関わっていることが明らかになりました。

近年の解析から、自然免疫応答のシグナル伝達には様々な細胞内小器官が重要な役割を果たしていることが明らかになっています。いくつか例を挙げると、様々な危険信号を感知することで知られるパターン認識受容体である NALP3 は、ミトコンドリア上に存在するシグナル伝達因子 ASC を介して Caspase-1 を活性化し、炎症性サイトカインである IL-1 β と IL-18 の発現を誘導します。他にも、細胞内に侵入した RNA ウイルスを感知した RLR は、ミトコンドリアの膜蛋白質でありシグナル伝達因子でもある IPS-1 を介して TBK1 による IRF3 活性化を誘導し、I 型インターフェロンの産生を誘導することが知られています。私たちも昨年、細胞内に侵入した外来 DNA を感知した細胞においては、小胞体の膜蛋白質でありシグナル伝達因子でもある STING が、小胞体からゴルジ体さらに細胞内の膜構造体へ移行して、リン酸化酵素 TBK1 による IRF3 の活性化を誘導することを報告しています。さらに今回の解析から、リソソームにおいてウイルス RNA を感知した形質細胞様樹状細胞においては、脂肪滴上に存在する Viperin を介してシグナル伝達機構が活性化し、I 型インターフェロンの産生が誘導されることが明らかになりました。パターン認識受容体が自然免疫応答を誘導する際に、なぜ細胞小器官をシグナル伝達の中継点とする必要があるのか？その理由についてはまだよく分かっていません。おそらく、限られた数の制御因子によってシグナルを伝えるためには、制御因子を細胞内に自由に拡散させてしまうよりも、制御因子がある程度限られた場に集まった方が効率的であるためと考えられますが、それでもなぜミトコンドリア上でシグナル伝達が起こるのか？なぜ脂肪滴上で起こるのか？といった疑問が残ります。自然免疫の制御における細胞小器官の役割を解明することは、感染防御応答を深く理解するうえで非常に重要な研究課題であると考えられます。



図の解説：形質細胞様樹状細胞における TLR9 シグナル伝達.

ウイルスをはじめとした病原体の非メチル化 CpG 一本鎖 DNA は、エンドソームとリソソームに局在する TLR9 によって感知され、自然免疫応答が誘導されます。エンドソームにおいて DNA を感知した TLR9 は、MyD88-IRAK4-TRAF6 を介して IκB kinase 複合体を活性化し、IκBαの分解を誘導することで転写因子 RelA/p65 の核移行を促進します。核に移行した RelA/p65 は、NF-κBとして炎症性サイトカインの転写を誘導します。リソソームにおいて DNA を感知した TLR9 は、MyD88-IRAK4-IRAK1-TRAF6 を介して転写因子 IRF7 のリン酸化を誘導し、IRF7 の核移行を促進します。核に移行した IRF7 は、I 型インターフェロンやインターフェロン誘導性遺伝子群の転写を誘導します。脂肪滴表面上に存在する Viperin は、TRAF6 による IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化が効果的に行われるように IRAK1 と TRAF6 をリクルートし、シグナル伝達を促進します。