論文紹介（米山研究者）

細胞内ウイルスセンサーRIG-I による非自己 RNA 認識機構の解析

Non-self RNA-Sensing Mechanism of RIG-I Helicase and Activation of Antiviral Immune Responses.

Takahasi, K., Yoneyama, M., Nishihori, T., Hirai, R., Kumeta, H., Narita, R., Gale, M. Jr., Inagaki, F. and Fujita, T.

Molecular Cell, Vol. 29, 428-440 (2008)

＜研究の背景＞

ヒトなどの高等動物でウイルス感染が起こった時の生体の防御反応は、自然免疫と獲得免疫が協調的に働くことによって行われます。その場合、まず始めに自然免疫系が動きだし、非特異的にウイルスの排除を行います。その後、自然免疫の働きでそれぞれのウイルスに特異的な獲得免疫系が誘導され、ウイルスが体内からさらに排除されることになります。

従って、細胞がどのようにしてウイルス感染を検知して自然免疫系を誘導するのかを理解することは、抗ウイルス生体防御のしくみを理解する上で、非常に重要と考えられます。

我々はこれまでの解析から、ウイルス感染を細胞内で検知するセンサー分子として RIG-I-like receptor (RLR)を同定し、その必須な役割を明らかにしてきました。また、ヒトの細胞には、RLR として RIG-I の他、MDA5、LGP2 があり、合計３種のそれぞれが異なったウイルス由来の RNA を特異的に検知し、炎症性サイトカインや I 型インターフェロン遺伝子の発現を誘導することで、抗ウイルス自然免疫系を正しく動かしていることがわかってきました。

しかし一方で、細胞内には様々な内在性の RNA が発現していることから、これら RLR は内在性 RNA とウイルス由来の外来の非自己 RNA を厳密に区別して対応する必要があり、RLR による非自己 RNA 認識機構の解明が重要な課題になっています。

＜研究内容＞

そこで我々は、３種の RLR 分子の中から特に RIG-I に着目し、生化学的および構造生物学的な手法も用いることにより、その RNA 認識機構について詳細な

解析を行い、以下の新しい知見を得ました。

１）RIG-I は、外来性 RNA に特徴的な 5’三リン酸を持つ RNA および二重鎖 RNA を認識する。

２）RIG-I は、種々の二重鎖 RNA のうち、3’末端が突出した RNA の二重鎖構造をほどく活性（ヘリカーゼ活性）を持つ。

３）ヘリカーゼ活性によってほどかれる RNA は、RIG-I のウイルスセンサーとしての機能を誘導できないが、逆にほどかれない RNA は RIG-I と安定な複合体を形成し、抗ウイルスシグナルを誘導することができる。

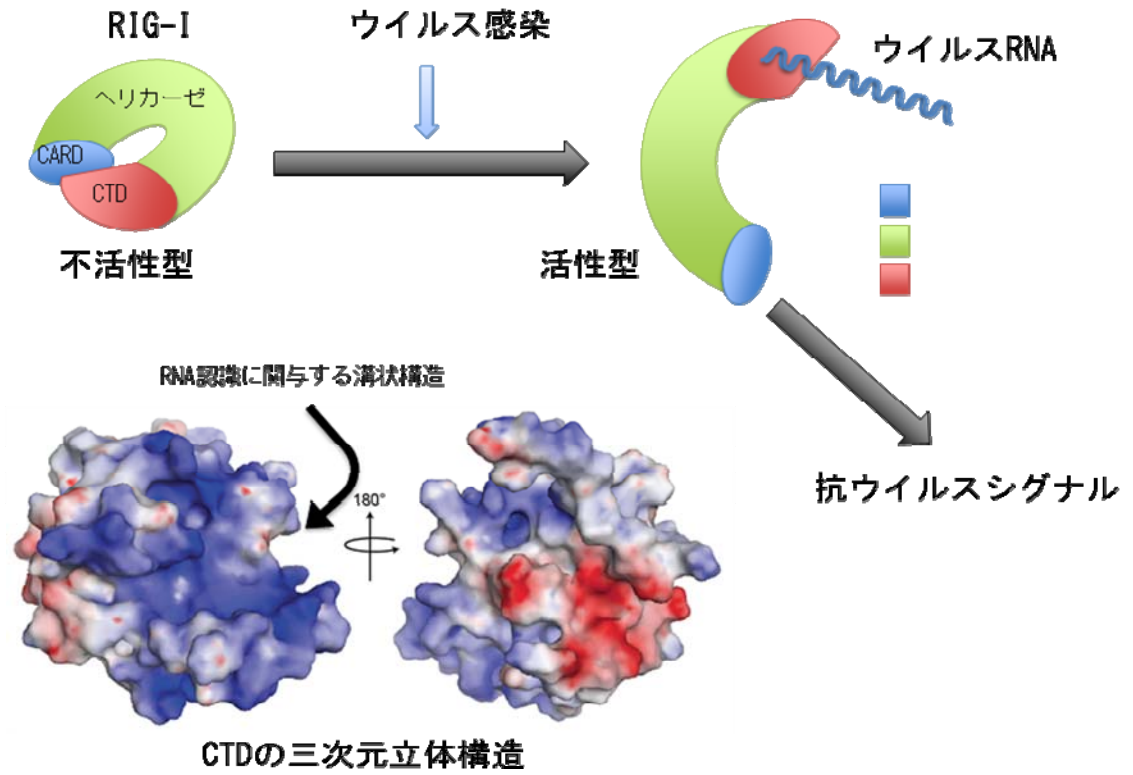
４）RIG-I の C 末端の領域（CTD）が、ウイルスセンサーとして外来性 RNA 認識に関与している。

５）核磁気共鳴法を用いて CTD の三次元構造を明らかにしたところ、CTD は塩基性アミノ酸に富んだ溝状の構造をとっており、この部分で RNA を特異的に認識している。

これらの結果から、RIG-I による RNA 認識の分子機構の理解が大きく進展しました。

＜今後の展開＞

今回の解析から、RIG-I による RNA 認識機構の一端が明らかになりましたが、この RNA 認識によってどのように下流へのシグナルがオンになるのかについては、まだわからないことが多く残されています。また、他の RLR 分子である MDA5 や LGP2 については、どのように RNA を認識し機能しているのかについてはほとんど明らかになっていません。これらの分子機構を明らかにし、総合的に理解することによって、ウイルス感染センサーによる感染検知のしくみが明らかになると同時に、将来、新しい作用のしくみを持った抗ウイルス薬の開発へとつながっていくものと期待されます。



図の説明：通常不活性型として細胞質に発現している RIG-I は、ウイルス感染が起こると、ウイルス RNA を CTD で認識することで活性型へと構造変化を起こし、下流へとシグナルを伝達します。CTD は、その片側にみられる塩基性アミノ酸（青色）に富んだ溝状の構造で非自己 RNA の認識を行っていることが、今回の論文から明らかになりました。