

RNA センサーによる抗ウイルス免疫制御

Immunity 誌 30 周年記念号に寄稿

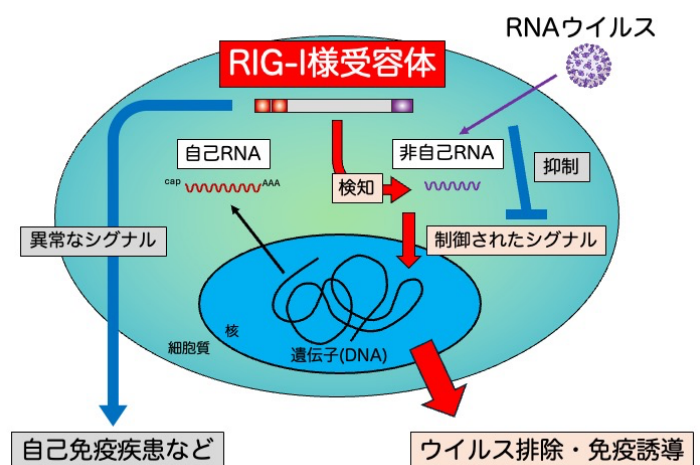
千葉大学真菌医学研究センターの米山光俊教授、ドイツ・ボン大学の加藤博己教授、京都大学医生物学研究所の藤田尚志名誉教授らは、ヒト細胞内で RNA ウイルス感染を検知し、抗ウイルス自然免疫応答の誘導に必須な感染センサーである RIG-I 様受容体 (RLR) に関する総説を共同で執筆し、2024 年 4 月 10 日付 (日本時間) でオンライン公開された免疫学専門誌 Immunity の創刊 30 周年記念号に発表しました。

■ ウイルス RNA センサー「RIG-I 様受容体 (RLR)」とは

2004 年、米山教授と藤田教授らは、ウイルス感染によって誘導される抗ウイルスシグナルに関する研究から、感染細胞内でウイルスの RNA を検知する感染センサー分子として RLR を世界に先駆けて発見しました。さらに、当時大阪大学に在籍していた加藤教授らとの共同研究により、RLR が多様なウイルスの感染免疫の誘導に必須な役割を担っていること、また 3 種ある RLR のうち RIG-I と MDA5 という 2 つのセンサー分子が、異なるウイルス種の感染検知に関与していることなどを明らかにしました (*Nature Immunol*, 2004; *J Immunol*, 2005; *Immunity*, 2005; *Nature*, 2006 他)。

■ RLR によるウイルス RNA 検知とシグナル制御機構と疾患

我々の細胞は、遺伝情報をコードする DNA を鋳型にして多様な RNA 分子を合成することで、様々な生体機能を制御しています。一方で、RNA ウイルスは細胞に感染し、ウイルス RNA を細胞内へ注入することで増殖します。従って RLR は、細胞内で自己の RNA とウイルス由来の非自己 RNA とを厳密に見分け、ウイルス感染に応答して適切に生体防御機構を働かせる必要があります (右図)。RLR の発見以来 20 年間で、RLR による自己-非自己 RNA の識別の



分子機構や、RLR を介した抗ウイルスシグナルの制御機構の詳細が明らかになってきました。さらに、多くの RNA ウイルスは、RLR による抗ウイルス応答を阻害することでウイルス増殖を有利に働かせる手段を持つことが明らかになっています。一方で、加藤教授と藤田教授は、RLR

遺伝子の変異によるシグナルの異常な活性化が、自己免疫疾患発症の原因になることを明らかにしました (*Immunity*, 2014 他)。本総説では、RLR の発見からシグナルの制御機構、疾患との関係まで、最近の知見を含めて網羅的に詳説しています。

■ RLR 研究がもたらした知見とその応用

RLR の研究から得られた知見は、感染症の予防や治療の戦略に役立っています。例えば、加藤教授らのグループは最近、インフルエンザウイルス RNA を RLR によって認識され易くする研究の中で発見した薬剤を報告しています (*Science*, 2023)。また、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化には、ウイルス感染初期のウイルス因子による抗ウイルス応答の阻害が関係していることが知られており、適切な RLR の活性化が重症化予防につながる可能性があります。また、自己 RNA が RLR によって検知されない分子機構の理解は、今般の COVID-19 に対するメッセンジャーRNA 型ワクチン開発の分子基盤となっていることも知られています。さらに最近、RLR シグナルの活性化が癌免疫療法の強化につながることも報告されており、RLR 制御についてのさらなる基礎研究の推進と、そこから得られる知見を元にした応用研究の進展が期待されています。

■ 論文情報

- ・ 著者名: Mitsutoshi Yoneyama, Hiroki Kato, Takashi Fujita
- ・ 論文タイトル: Physiological functions of RIG-I-like receptors
- ・ 雑誌名: *Immunity*
- ・ Volume 57, Issue 4, p731-751
- ・ DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.003>