

細胞内のウイルスを認識する蛋白質の仕組みを解明

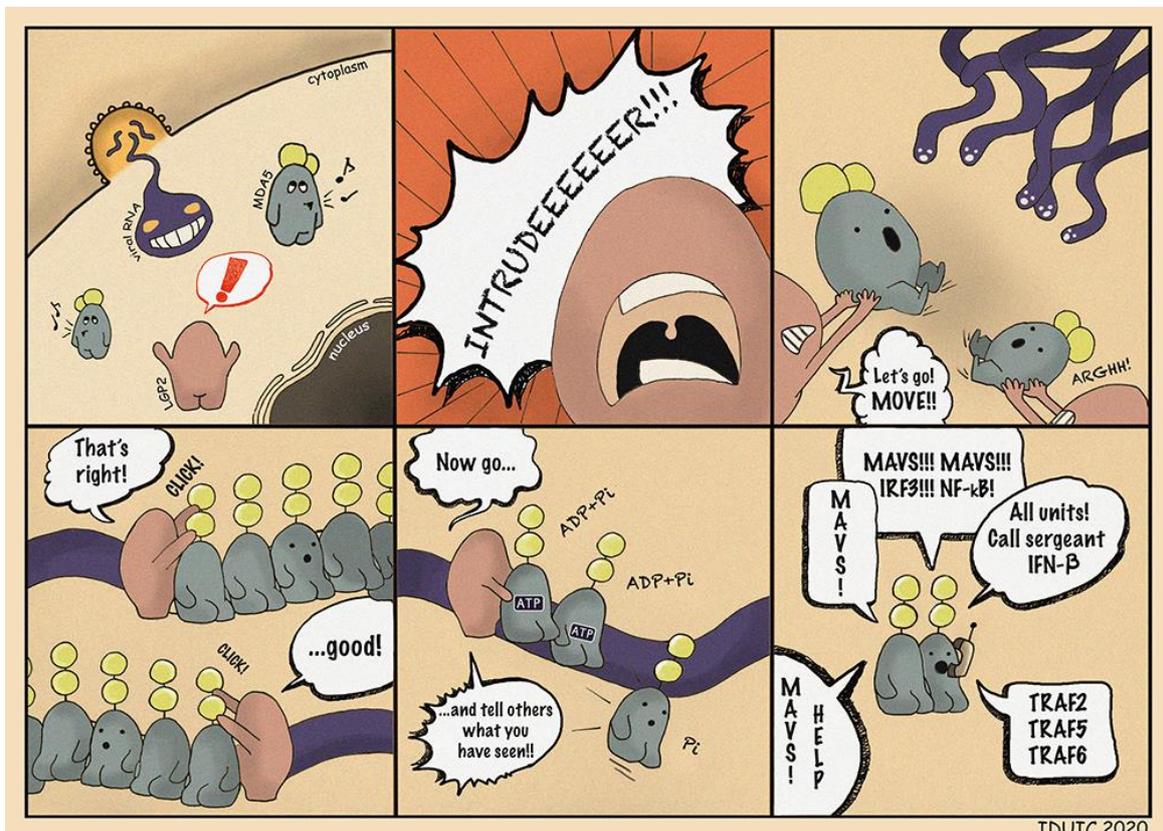
—ウイルスから我々の体を守る影のヒーロー—

概要

京都大学ウイルス・再生医科学研究所 藤田尚志 教授（兼：同生命科学研究科教授、現：名誉教授、ウイルス・再生医学研究所客員教授）、Duic Ivana 同博士課程学生らの研究グループは、細胞がウイルス RNA を効率的に認識する分子機構の一端を解明しました。この研究は、同生命科学研究科 吉村成弘 准教授、大阪大学 原田慶恵 教授、多田隈尚史 同助教（現・上海科技大学助理教授（PI））らとの共同研究の成果です。

RNA ウイルスによるパンデミックは、外敵から我々の体を守る仕組み（免疫系）の重要性を再認識させています。免疫系には、1 度かかった病気に効果的に対処する獲得免疫（T 細胞など）の他に、様々な病原体に対処する自然免疫の仕組みがあり、日々、我々の体を守っています。自然免疫系では、ウイルスが作る RNA を検出する蛋白質群（RIG-I 様受容体（RLR）ファミリー）があり、複数の蛋白質が協力して細胞内のウイルスを検出し、細胞の防御システムを活性化する事が知られています。しかし、複数の蛋白質がどのように協力しているかについては、未解明な部分が残っていました。本研究グループは、複数の手法を用い、従来は、主役とみなされていなかった蛋白質（LGP2）が非常に重要な役割を果たしている事を明らかにしました。本研究の成果は、細胞をウイルスから防御する仕組みの解明のみならず、アレルギーをはじめとした自己免疫疾患などの病気の仕組み解明への寄与も期待されます。

本研究成果は、2020 年 11 月 2 日に国際学術誌「Nucleic Acids Research」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

我々の体は、常日頃から、ウイルスをはじめとした様々な外敵にさらされています。しかし、普段は、免疫系が機能しており、外敵に上手く対処しています。SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) のような RNA^[1] ウイルスが細胞内に侵入すると、自然免疫系が活性化し、インターフェロンなどのサイトカインを分泌し、ウイルスに対抗します。その際、RIG-I 様受容体 (RLR) ファミリーが、ウイルスが細胞内で産生する RNA を検出し、下流のシグナルを活性化します。RLR には、3つの蛋白質、RIG-I^[2]、MDA5^[3]、LGP2^[4]があり、RIG-I と MDA5 は、ウイルス認識と、下流シグナル活性化の2つの機能を両方とも担う事ができるのに対して、LGP2 は、ウイルス認識機能のみしか保持しておらず、RIG-I や MDA5 といった主役の影に隠れていました。また、LGP2 は主に MDA5 と共同で働くことが知られていますが、RIG-I や MDA5 に対する正の効果と負の効果の相反する報告が過去になされており、その作用は謎に包まれていました。

2. 研究手法・成果

本研究チームは、いくつかの手法を用いて、MDA5 がウイルス RNA を認識する際、LGP2 がどのように寄与しているのかを調べました。まず、原子間力顕微鏡 (Atomic Force Microscope, AFM) ^[5] と呼ばれる特殊な顕微鏡で、MDA5 がウイルス RNA にまとわりつき、ファイバー繊維が作られる様を確認した所、LGP2 によって、ファイバー形成が促進される事を確認しました。また、LGP2 は ATP と呼ばれる生体エネルギーを使う事で、MDA5 をウイルス RNA から解離する事も促進する事がわかりました。すなわち、LGP2 は、MDA5 のウイルス RNA への結合と解離の両方を促進している事がわかりました。さらに、生化学的な手法を用いて、MDA5 の立体構造の変化を調べました。MDA5 には、CARD ドメインと呼ばれ、下流のシグナル刺激に重要な部分があります。プロテアーゼという蛋白質の特定の部分を切る酵素で処理した所、RNA と結合する前は、MDA5 の CARD ドメインは隠れている一方(不活型)、LGP2 存在下では、CARD ドメインの露出が促進される事がわかりました(活性型へ転換)。すなわち、LGP2 は、MDA5 の不活型から活性型への転換を触媒している事がわかりました。また、驚くべきことに、ウイルス RNA から解離した MDA5 は、活性型を保っている事がわかり、MDA5 はウイルス RNA と接触した記憶を保持している事がわかりました。すなわち、従来、その活躍が影に隠れていた LGP2 は、MDA5 がウイルス RNA に結合し、活性型へと転換し、解離するという一連の流れを促進している事を通し、自然免疫におけるウイルス RNA 認識に重要な役割を果たしている事が明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、LGP2 が MDA5 によるウイルス RNA 認識において、非常に重要な役割をしている事が明らかになりました。MDA5 や LGP2 が関与する自然免疫系は、ウイルス防御だけでなく、ガン、あるいはアレルギーのような自己免疫疾患にも関与しています。今回の研究は、これらの分子機構の理学的理解の基盤となり、今後の治療法開発の一助となる事が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて行われました。日本学術振興会 (JSPS) [科学研究費補助金 [新学術領域研究 (研究領域提案型) (24115004: 研究代表者 藤田尚志、JP19H04830: 研究代表者: 吉村成弘)、基盤研究 (B) (18H02344: 研究代表者 藤田尚志、16KT0068 / 19H03197: 研究代表者 多田隈 尚史)、国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化(B)) (18KK0232: 研究代表者 藤田尚志)]、日本医療研究開発機構 (AMED) [新興・再興感

感染症に対応した研究 (19fk0108081h1001: 研究代表者 藤田尚志)、ボン大学(ドイツ) [ImmunoSensation (EXC2151-390873048: 研究代表者 藤田尚志)]

<用語解説>

- [1] **RNA:** 核酸の1種。通常は蛋白質の鋳型情報や、遺伝子発現制御分子として用いられているが、一部のウイルス(SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) など)は、遺伝情報を保存するゲノムとしても利用している。ウイルス RNA は、宿主の通常の RNA(1本鎖)とは違い、2本鎖となっており、RIG-I 様受容体 (RLR) ファミリーが検出する際の目印となっている。
- [2] **RIG-I:** Retinoic acid Inducible Gene I の略称。発見時は機能未知であったが、藤田尚志教授らによって、自然免疫系において、細胞内に侵入したウイルスが産生する RNA を検出し、細胞の防御システムを活性化する事が明らかになった(Yoneyama et al., Nature Immunology 5, 730-737 (2004))。
- [3] **MDA5:** Melanoma Differentiation-Associated protein 5 の略称。RIG-I の機能ドメインとの類似性から、藤田尚志教授らによって、ウイルス RNA 検知と下流シグナル活性化に関与する事が明らかになった。
- [4] **LGP2:** Laboratory of Genetics and Physiology 2 の略称。RIG-I の機能ドメインとの類似性から、藤田尚志教授らによって、ウイルス RNA 検知と下流シグナル活性化に関与する事が明らかになった。
- [5] **原子間力顕微鏡(Atomic Force Microscope, AFM):** 試料表面の凹凸を精密に検出できる特殊な顕微鏡。先端径が数ナノメートル(髪の毛の1万分の1の太さ)の鋭利なプローブで試料表面をなぞり、その形状を観察する。1個1個の蛋白質の形状や構造の変化を観察する事ができる。

<研究者のコメント>

LGP2 相反する効果が報告され、謎に包まれている蛋白質だったことが、研究を進めたきっかけです。従来は、シグナル活性化ドメインがなかったために、影の存在でしたが、今回の研究で、実は司令塔の役割を果たしている事が明らかになりました。今後は、より詳細な機能解析を通し、より深い理解を得たいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル Viral RNA recognition by LGP2 and MDA5, and activation of signaling through step-by-step conformational changes (LGP2 と MDA5 の段階的な構造変化によるウイルス RNA の検出と下流シグナル活性化)

著者 Duic I, Tadakuma H, Harada Y, Yamaue R, Deguchi K, Suzuki Y, Yoshimura SH, Kato H, Takeyasu K and Fujita T.

掲載誌 Nucleic Acids Research

DOI 10.1093/nar/gkaa935