

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する自然免疫認識の仕組みを解明

～病態解明や臨床応用への期待～

ポイント

- ・ ヒト肺細胞において RIG-I が SARS-CoV-2 に対する自然免疫センサーであることを発見。
- ・ 既知の RIG-I シグナルを活性化せずに SARS-CoV-2 複製を直接的に阻害する仕組みを解明。
- ・ 慢性閉塞性肺疾患などでの新型コロナウイルス感染症の予防や治療、重症化の予測への応用に期待。

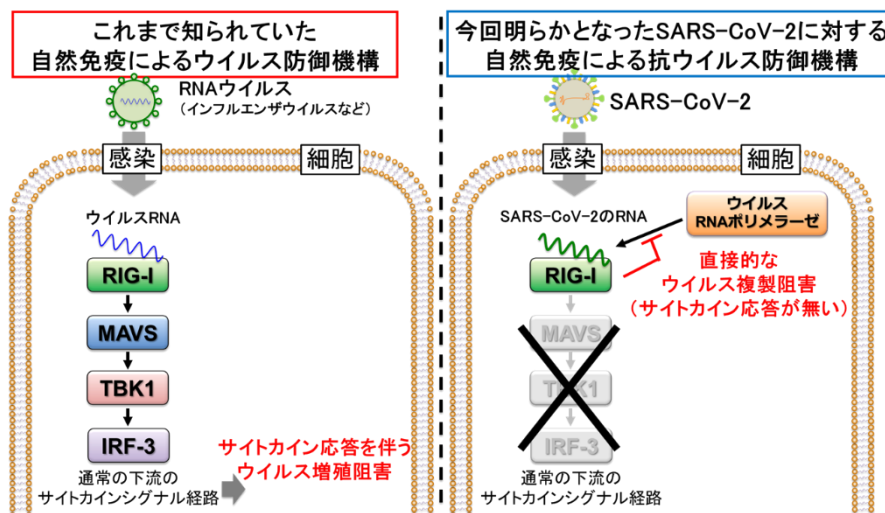
概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の高岡晃教教授らの研究グループは、ヒト肺及び気管支上皮細胞において RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I; レチノイン酸誘導遺伝子-I) が侵入した SARS-CoV-2 のプラス鎖 RNA を感知することを見出しました。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) による感染によって引き起こされる病気で、現在世界規模での流行が問題となっています。このウイルスに感染したことをどのように感知するかについて、詳細な仕組みは明らかにされていませんでした。今回、研究グループは、RIG-I による SARS-CoV-2 の認識は、これまで知られていた RIG-I の下流のサイトカインシグナル経路などを活性化することなく、SARS-CoV-2 の複製プロセスの最初のステップであるウイルス RNA ポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの増殖を十分に抑制していることをつきとめました。しかし慢性閉塞性肺疾患の患者さん由来の肺細胞では、RIG-I 分子の発現が低下しており、そのため SARS-CoV-2 は複製することができるようになってしまい、増殖が抑制されていないことが観察されました。そこへ人為的に RIG-I の発現を上昇させると、ウイルス増殖を抑制できることを確認しました。

このように、ヒト肺及び気管支上皮細胞での SARS-CoV-2 感染では、RIG-I がウイルスセンサーとしてウイルスを認識し、最初のウイルス複製ステップを阻害することでウイルスの増殖を阻止していることが示され、RIG-I の発現が COVID-19 の予防や治療、あるいは重症化の予測という観点から重要な切り口になる可能性を提示しました。

なお、本研究成果は、2021年5月11日(火)公開の *Nature Immunology* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

現在も持続する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界規模の流行は大きな問題となっており、ウイルスに対する根本的な生体の防御、いわゆる免疫応答の仕組みを明らかにすることは、感染制御の重要な課題の一つです。

通常、感染防御としてのヒト免疫応答は、まず自然免疫^{*1}システムが働き、続いて適応免疫^{*2}システムが活性化され、病原体の排除が行われます。この最初の感染防御のステップである自然免疫システムの活性化は、病原体の体内への侵入を感知することで始動します。この感知は、パターン認識受容体というタンパク質分子が病原体微生物由来の特有な分子を認識することによって行われます。例えば、ウイルス感染時において多くの場合、ウイルス由来の DNA や RNA という核酸が認識の標的となります。それを認識する生体側のパターン認識受容体である核酸センサーが下流に細胞内シグナル伝達を誘導し、抗ウイルス活性のあるインターフェロンなどのサイトカインやケモカインの遺伝子発現が行われ、自然免疫応答が誘導されます。強力な自然免疫応答は、その後のリンパ球による特異的な病原体排除を効率よく行うために重要な役割があります。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) が感染時にどのような仕組みで自然免疫システムによって感知されるかについては十分に明らかにされていませんでした。

【研究成果】

今回、高岡教授らの研究グループは、ヒト肺や気管支の初代上皮細胞を用いた実験で、RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I; レチノイン酸誘導遺伝子-I) ^{*3}がこの SARS-CoV-2 の自然免疫センサーであることを発見しました。RIG-I は、これまで例えばインフルエンザウイルスの自然免疫の RNA センサーとして知られており、ウイルス RNA を感知すると、RIG-I 下流にシグナル伝達を誘導し、インターフェロンなどのサイトカインを誘導することで自然免疫の抗ウイルス防御応答を行っていることが知られていました。しかし今回、RIG-I は SARS-CoV-2 の認識に関与するものの、このような通常の下流シグナルの誘導が行われないことを見出しました。そもそもヒト肺や気管支由来の複数の初代上皮細胞を用いて、SARS-CoV-2 の感染実験を行ったところ、いずれの場合も細胞への感染は起こるものの、ウイルスは増殖しませんでした。また I 型及び III 型インターフェロンやその他の自然免疫サイトカインの誘導は認められませんでした。

一方、RIG-I の発現が低下あるいは欠損させたヒト肺細胞では、SARS-CoV-2 が増殖することがわかりました。また SARS-CoV-2 の研究でよく使われるヒト肺がん細胞株 Calu-3 は研究グループが用いた肺や気管支の初代上皮細胞と比較し、顕著に RIG-I の発現レベルが低く、SARS-CoV-2 の増殖やサイトカイン応答がみとめられることがわかりました。

つまり、肺・気管支上皮細胞での SARS-CoV-2 感染に対する抗ウイルス防御には RIG-I の発現レベルが重要であり、RIG-I はこれまで知られてきた I 型及び III 型インターフェロンやその他の自然免疫サイトカインの誘導を行う下流のシグナル伝達を引き起こすことなく、SARS-CoV-2 の複製を抑制できることが示唆されました。また、詳細なメカニズム解析により、RIG-I は通常の RIG-I リガンドとなる 5' に三リン酸をもつ RNA の認識に関わる C 末端ドメインではなく、ヘリカーゼドメインを介して直接的に SARS-CoV-2 を認識し、この結合の場合、RIG-I 下流のアダプター分子である MAVS への結合をはじめ、下流のシグナル経路の誘導が起こらないことが明らかとなりました。

次にどのような機序で RIG-I が SARS-CoV-2 の複製を阻害できるのか、さらなる解析を続けたところ、まず SARS-CoV-2 はプラス鎖 RNA 型のウイルスで、このプラス鎖 RNA の 3' 非翻訳領域が RIG-I の認識の主要なターゲットとなっていることが明らかとなりました。このウイルス RNA の領域は、

プラス鎖 RNA からマイナス鎖 RNA を転写する際に、ウイルスの RNA 依存的 RNA ポリメラーゼがリクルートする部分であり、この複製プロセスの最初のステップを RIG-I が競合的、直接的に阻害していることを見出しました。加えて、RIG-I の発現レベルが低下し、ウイルス複製の最初のステップが進行した場合に転写されてくるウイルスのマイナス鎖 RNA は、RIG-I ではなく、MDA5 がその認識に関わっていることも明らかにしました。

またこれらの意義についてさらに調べたところ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) *4 の患者さん由来の肺細胞では、RIG-I の発現レベルが顕著に減少しており、SARS-CoV-2 が複製されてしまうことが観察されました。一方、ビタミン A の誘導体であるオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) 投与によって有意に RIG-I の発現レベルが回復し、SARS-CoV-2 の複製を十分に抑制することができました。このことは、ATRA などを投与して RIG-I の発現を高めることが治療や予防という点で意義のあることが示されました。

【今後への期待】

本研究によって、通常のヒト肺及び気管支上皮細胞の場合、SARS-CoV-2 の感染後、最初に RIG-I によって、ウイルス由来のプラス鎖 RNA を認識し、これは通常の RIG-I を介するシグナル経路を介したサイトカイン誘導を起こすことなく、直接的にウイルス複製を阻害することが示されました (図 1)。一方で、半数近くの感染者が無症状であり、インターフェロンや炎症性サイトカインが顕著に増加しないことが報告されています*5。この点において、今回の研究成果はこの病態の一部を説明していると考えられます。

これらの結果から、細胞の RIG-I の発現レベルと感染するウイルス量のバランスが、細胞内でのウイルス複製の進行を決定するものと予測されます。今後、肺細胞での RIG-I の発現量を高めることが COVID-19 の予防や治療の戦略の上で、切り口の一つになることが期待されます。また RIG-I の発現量が COVID-19 の重症化の予測の観点でも重要な因子の一つである可能性があり、今後はさらなる研究が期待されます。

論文情報

論文名	RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells (RIG-I はヒト肺細胞においてシグナル伝達を行わずに抗 SARS-CoV-2 防御を誘導する)
著者名	山田大翔 ^{1,2} , 佐藤精一 ^{1,2} , 外山雄貴 ^{1,2} , 大場靖子 ³ , 澤 洋文 ³ , 山内 肇 ¹ , 佐々木道仁 ³ , 高岡晃教 ^{1,2} (1 北海道大学遺伝子病制御研究所, 2 北海道大学大学院総合化学院, 3 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門)
雑誌名	<i>Nature Immunology</i> (米国の免疫学雑誌) (http://www.nature.com/ni/index.html)
DOI	10.1038/s41590-021-00942-0
公表日	2021 年 5 月 11 日 (火)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 高岡晃教 (たかおかあきのり)
TEL 011-706-5020/5536 メール takaoka@igm.hokudai.ac.jp
URL <http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

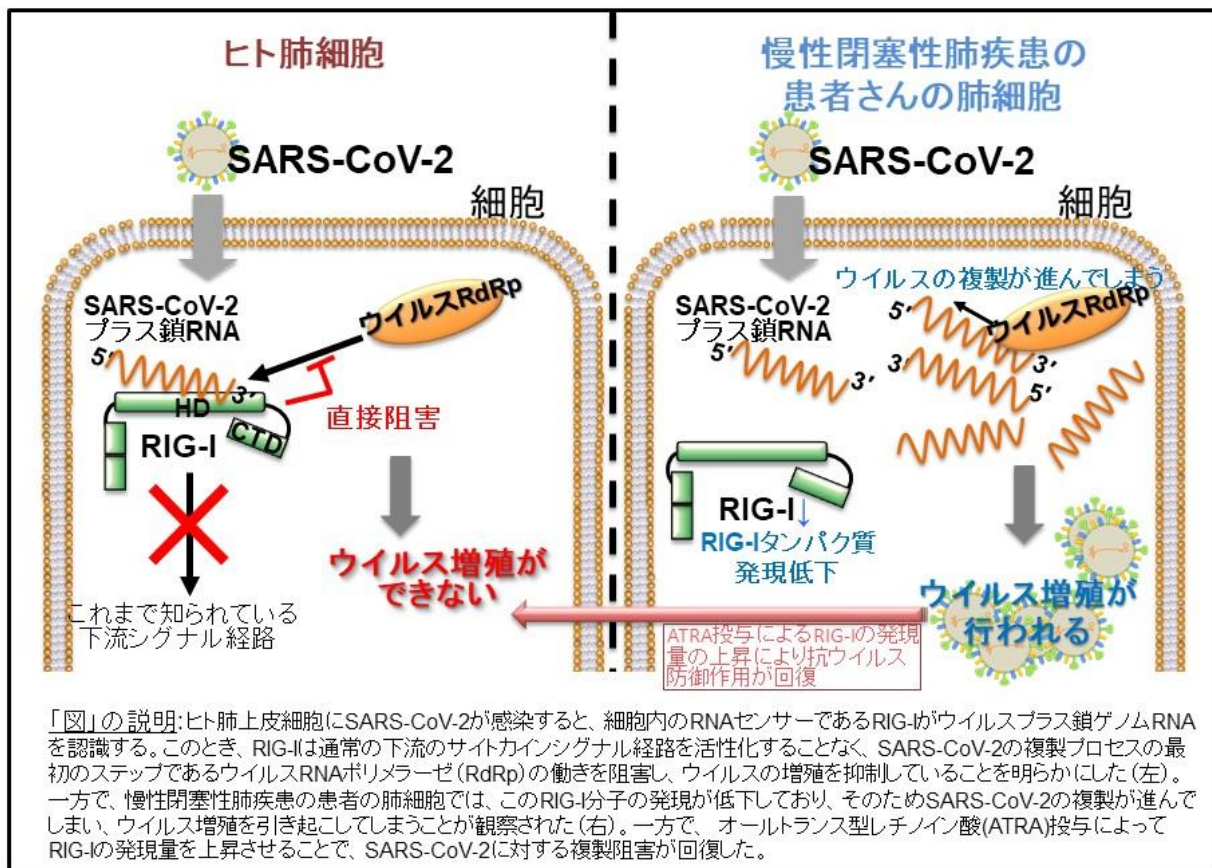


図 1. 本研究のまとめ (詳細図)

【用語解説】

- * 1 自然免疫, * 2 適応免疫 … 微生物感染に対してヒト免疫系が誘導されるが、大きく自然免疫系と適応免疫系の2つに分類される。自然免疫は感染早期に侵入した微生物に対してパターン認識受容体(自然免疫センサー分子)を介する認識を行い、各種サイトカインの発現誘導などにより、マクロファージや好中球などによる病原体の排除を行う一方で、樹状細胞による抗原提示を行い、適応免疫系の活性化へと連携させる。適応免疫は、T細胞やB細胞といったリンパ球によって各々感染細胞の除去や抗体による病原体排除を行う、より特異性高い免疫応答のステージである。
- * 3 RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I; レチノイン酸誘導遺伝子-I) … 細胞質において特定のウイルス(例えば、インフルエンザウイルスやC型肝炎ウイルスなど)由来のRNAを認識し、その下流で細胞内シグナルを誘導し、抗ウイルス活性をもつI/III型インターフェロンをはじめ、抗ウイルス応答に関わる様々な自然免疫活性化を誘導するサイトカインやケモカインを発現させることが知られている。
- * 4 慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) … 気管支や肺の組織に炎症や破壊を引き起こし、呼吸機能が低下する病気で、タバコ煙を主とする有害物質に長期曝露されることが病因と深く関わっている。これまで慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた病気の総称。
- * 5 … *Ann. Intern. Med.* **173**, 362-367, 2020 : *Nat. Med.* **26**, 1200-1204, 2020.