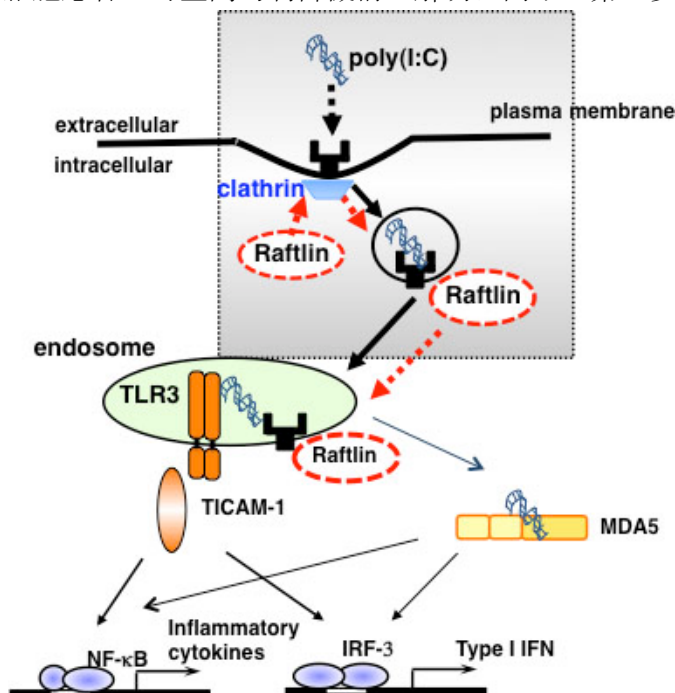


## 二重鎖 RNA の細胞内取り込みに必須の分子 Raftlin の発見

ウイルスが感染すると、細胞内でウイルス複製の中間産物である二重鎖 RNA (dsRNA) がつくられます。dsRNA は生体内に通常存在しないため、免疫系はこれを非自己と見なし、タイプ I インターフェロン (IFN- $\alpha/\beta$ ) 産生をはじめとする様々な細胞応答を惹起します。この現象は 1950 年代中頃に長野博士、Isaacs 博士らにより発見され、1960-70 年代に、強力なタイプ I IFN 誘導剤として合成 dsRNA の polyI:C が開発されました。2000 年にはいり、polyI:C は骨髄系樹状細胞のエンドソーム膜に存在する Toll-like receptor 3 (TLR3) と細胞質に存在する MDA5 (melanoma-differentiation-associated gene 5) を活性化し、IFN- $\alpha/\beta$  産生や樹状細胞の成熟化を誘導して NK 細胞や細胞障害性 T 細胞の活性化を促すこと、胆がんマウスに投与すると抗がん効果を示す事などが明らかになってきました。しかし、どのようにして細胞外から細胞内のレセプターを活性化するか不明でした。我々の研究グループは、polyI:C がクラスリン依存的エンドサイトーシスで細胞内に運搬されることを見だし (Itoh et al., J. Immunol. 2007)、大量に調製した細胞可溶化物から取り込みに関与する分子 Raftlin をプロテオーム解析で同定しました (北海道大学大学院先端生命科学研究院 小布施教授と共同研究)。骨髄系樹状細胞や TLR3 を発現する上皮系細胞の Raftlin を siRNA でノックダウンすると、蛍光標識した polyI:C の取り込みが全くおこらず、IFN- $\beta$  産生も消失しました。Raftlin は膜結合モチーフをもつ細胞内タンパクですが、polyI:C 刺激により細胞内から細胞膜に移動し、クラスリン-AP-2 複合体と相互作用して polyI:C を初期エンドソームへ運搬することがわかりました (Watanabe et al., J. Biol. Chem. 2011)。この研究は、dsRNA による免疫応答誘導に自然免疫レセプター以外にエンドサイトーシスをモジュレートする分子が重要であることをはじめて示したものであり、細胞応答の時空間的制御機構の解明に向けた第一歩といえます。



(松本 美佐子 免疫学分野 准教授)