



自然免疫によって認識される RNA 構造の解明

研究成果のポイント

- ・ 細胞外のウイルス RNA^{*1} 検知システムである Toll-like receptor 3 (TLR3) の新しいリガンド^{*2} を同定した。
- ・ TLR3 がウイルス由来の二本鎖 RNA 以外に、安定な構造をとる一本鎖 RNA を認識することを初めて示した。
- ・ ウイルスや自己由来の RNA に対する TLR3 を介した免疫応答の解明が期待される。

研究成果の概要

微生物認識受容体のひとつである TLR3 はウイルス由来の二本鎖 RNA (dsRNA) を細胞内小胞のエンドソームで認識し、アダプター分子 (TICAM-1 または TRIF と呼ばれる分子) を介してタイプ I インターフェロン (IFN- α/β) やサイトカイン産生などの抗ウイルス応答を誘導します。今回の研究で新たに、安定な構造をとるウイルス由来の一本鎖 RNA が TLR3 によって認識されることが明らかになりました。本研究成果は、dsRNA を生じないウイルス感染や非感染性の慢性炎症などにおいて、ウイルスや自己由来の RNA に対する免疫応答のメカニズムの解明につながるものであり、過剰な炎症応答制御に向けて研究が進展することが期待されます。

論文発表の概要

研究論文名: Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA (Toll-like receptor 3 は一本鎖ウイルス RNA 内の不完全な二重鎖構造を認識する)

著者: 立松 恵, 瀬谷 司, 松本美佐子 (北海道大学大学院医学研究科), 西川富美子 (産業技術総合研究所)

公表雑誌: Nature Communications

公表日: 日本時間 (現地時間) 2013 年 5 月 15 日 (水) 午前 0 時 (英国夏時間 2013 年 5 月 14 日午後 4 時)

研究成果の概要

(背景)

TLR3 は細胞外のウイルス RNA 検知システムと考えられています。ウイルス複製時に生じる dsRNA は細胞外に放出されると、dsRNA 取り込み受容体を介して細胞内に取り込まれ、エンドソームに存在する TLR3 で認識され、タイプ I インターフェロン (IFN- α/β) やサイトカイン産生などの抗ウイルス応答が誘導されます。一方これまでに、dsRNA を生じにくいウイルス感染や非感染性のネクロシス細胞^{*3} による炎症応答に TLR3 が関与することが報告されていましたが、TLR3 が実際にどのような RNA を認識するかよくわかっていませんでした。そこで今回、TLR3 が認識する RNA 構造を同定することにしました。

(研究手法)

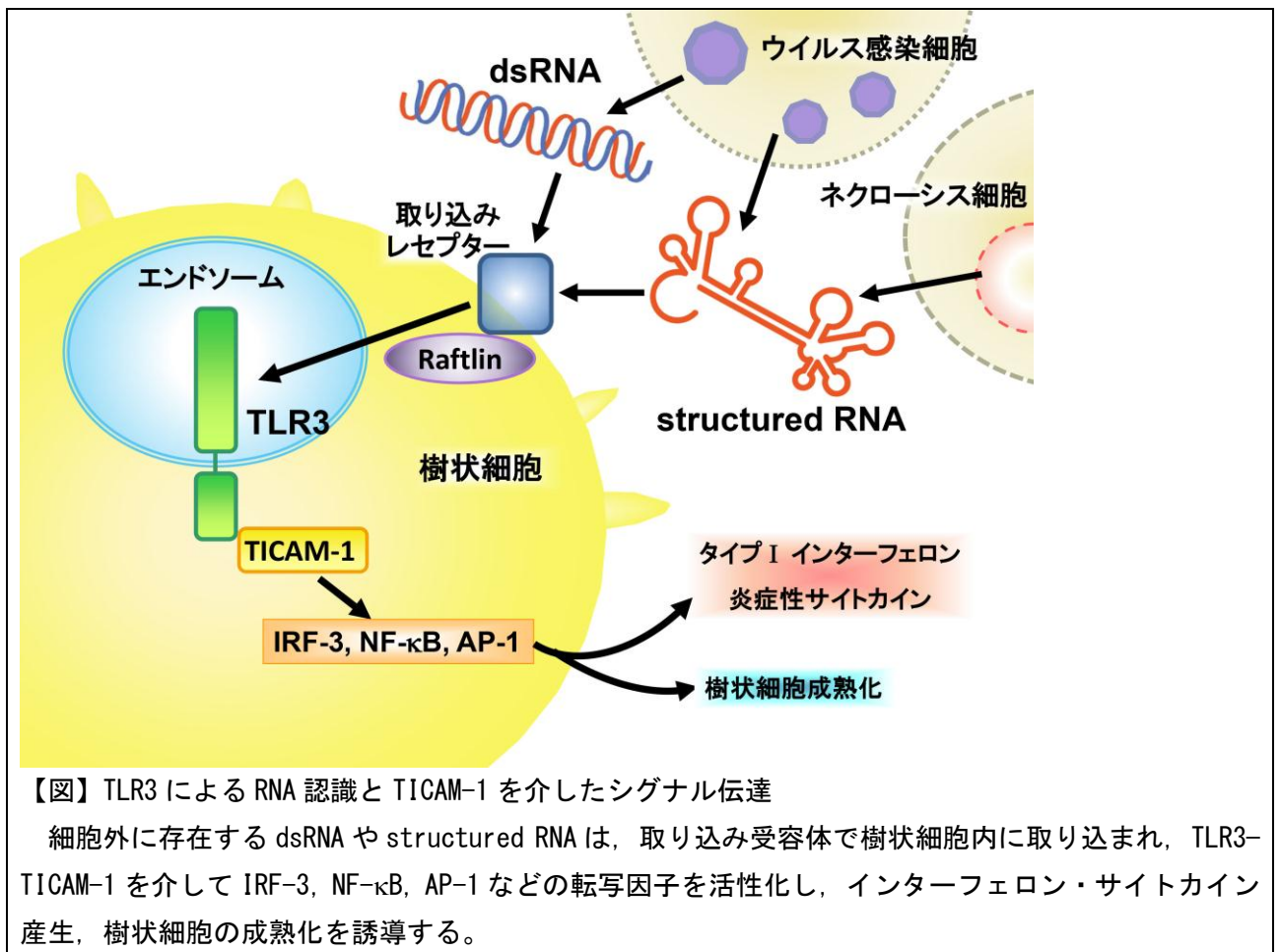
ポリオウイルス (PV) の遺伝子配列をもとに、種々の長さの二本鎖及び一本鎖 RNA (dsRNA/ssRNA) を試験管内で合成し、TLR3 を介してインターフェロンやサイトカイン産生を誘導するか、ヒト及びマウス細胞を用いて調べました。さらに、TLR3 との結合能、RNA の細胞内取り込み、エンドソームにおける TLR3 との会合を共焦点レーザー顕微鏡などを用いて解析しました。RNA の二次構造予測については 3 種類の構造予測ソフトを用いてコンピューター解析を行い、実際のマッピング実験から最も適した二次構造を決定しました。

(研究成果)

TLR3 は、dsRNA 以外に、いくつかの PV 由来の一本鎖 RNA (PV-RNA) を認識することがわかりました。この RNA は、RNA 分解酵素に抵抗性の安定な構造をとっており、ヒト繊維芽細胞や上皮細胞、マウスマクロファージや樹状細胞から TLR3 を介してタイプ I インターフェロンやサイトカイン産生を誘導することがわかりました。PV-RNA は dsRNA 同様にラフトリンという分子に依存した経路でエンドソームに取り込まれ、TLR3 と相互作用し活性化します。コンピューター解析による RNA 二次構造予測と dsRNA 領域のマッピング実験から、PV-RNA は不完全な dsRNA 領域を有することがわかり、TLR3 はこの領域を認識すると考えられました。TLR3 はウイルスの複製で生じる完全な二本鎖 RNA だけでなく不完全な dsRNA を有する安定な構造の一本鎖 RNA (structured RNA) も認識することで、多様なウイルス感染に対応するだけでなく炎症などで細胞外に放出された自己由来の RNA に対して免疫応答を誘導すると考えられます。

(今後への期待)

近年、ネクロシス細胞やウイルス感染細胞が引き起こす炎症とがん・自己免疫疾患・生活習慣病との関連が注目を浴び、分子基盤の解明が始まっています。TLR3 は樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞に発現しており、TLR3 からのシグナルは樹状細胞の成熟化を促し、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) や細胞傷害性 T リンパ球の活性化を誘導します。さらに、繊維芽細胞で、TLR3 活性化により核のリプログラミングが起きやすくなることも知られています。本研究で TLR3 は多様な RNA を認識することが初めて明らかとなりました。ウイルスの持続感染や慢性炎症で誘発される様々な遺伝子発現が、ウイルスや自己由来の RNA を TLR3 が認識することで起きる可能性が示唆され、組織再生や炎症応答制御に向けて今後の研究の進展が期待されます。



お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 特任准教授 松本 美佐子 (まつもと みさこ)

TEL: 011-706-6056 FAX :011-706-7866 E-mail: matumoto@pop.med.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/>

用語説明

*1 RNA

生体内には様々な機能をもつ RNA が存在し生命現象を制御している。二本鎖 RNA はウイルスの複製過程で生じ宿主には存在しないので、強力的に宿主の免疫系を活性化する。近年、免疫系を活性化するための創薬として RNA が注目され、TLR3 リガンドはがんや感染症の次世代ワクチンアジュバントとして開発が期待されている。

*2 リガンド

タンパク質やその他の生体分子に特異的に結合する物質。ここでは、受容体に結合し活性化する分子を指す。

*3 ネクローシス細胞

外傷などにより予期せず死んでしまった細胞。細胞が膨張し破裂や溶解が起き、細胞内容物が周囲に拡散することで炎症が引き起こされる。