

ウイルス感染防御における”認識”場と”応答”場をつなぐ新しい鍵因子を発見  
-NUDT 21 によるインターフェロン応答の制御-

1. 発表者：

青山 幸恵子（東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室 特任研究員）  
岡崎 朋彦（東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室 助教）  
後藤 由季子（東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ウイルス感染に対する防御応答に新規分子 NUDT21 が必須の役割を果たすことを発見しました。
- ◆ウイルスを認識するセンサーたんぱくと免疫応答を誘導する実行たんぱくとを繋ぐ分子メカニズムを新たに見出しました。
- ◆本研究の発見は、パンデミックを引き起こす SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルスに対する新たなワクチンや治療薬の開発に役立つと期待されます。

3. 発表概要：

細胞にウイルスが感染した場合、細胞が抗ウイルス作用のあるインターフェロン(IFN)を速やかに産生することがウイルスに対する初期防御に重要です。感染した細胞内ではウイルスセンサーたんぱくである RIG-I Like Receptors (RLRs)がウイルスゲノム RNA を認識した後、免疫応答を誘導する実行たんぱく IPS-1 複合体と結合することで初めて IFN が産生されます。したがって、細胞内で RLRs(“認識”場)と IPS-1(“応答”場)がどのようにして出会うかが、ウイルス感染に対抗するうえで非常に大事なステップです。しかしながら、ウイルス感染細胞において RLRs はストレス顆粒と呼ばれる細胞内構造体に局在する一方、IPS-1 はそれとは異なるミトコンドリアに局在することが知られており、この 2 つのたんぱくがどのようにして出会い IFN 産生を引き起こすのかはこれまで大きな謎でした。

東京大学大学院薬学系研究科の青山幸恵子特任研究員、岡崎朋彦助教、後藤由季子教授らの研究グループは、ウイルス感染時に NUDT21 というたんぱくが IPS-1 をストレス顆粒へ局在化させ、IFN 産生に必須の役割を果たすことを初めて明らかにしました。この研究により、細胞がウイルス感染に対抗するための重要なステップが新たに明らかになったことから、今後ウイルスに対する新たなワクチンや治療薬の開発が進むことが期待されます。

4. 発表内容：

1. 研究の背景

ウイルス感染が起こった時、細胞内に侵入したウイルス由来の RNA は RIG-I Like Receptors (RLRs) によって認識されます。RLRs は下流のアダプターたんぱく Interferon-beta promoter stimulator 1 (IPS-1)と結合することでそれを活性化して、抗ウイルス作用のあるインターフェロン(IFN)の分泌という“抗ウイルス応答”を惹起することが知られています。IPS-1 のノックアウトマウスは野生型マウスに比べさまざまなウイルスに対する抵抗性が失われることから、IPS-1 が抗ウイルス応答誘導の重要な鍵因子であることが分かります。しかしながら、RLRs や IPS-1 による抗ウイルス応答誘導機構には未解明な点が多く残されていました。特に、RLRs はウイルス感染細胞においてストレス顆粒(Stress

granules:SGs)と呼ばれる細胞内構造体に局在する一方、IPS-1はSGsとは異なるミトコンドリア外膜上に局在して機能すると考えられていることから、IPS-1がどこでRLRsと相互作用して活性化するのかというメカニズムについては、ウイルス認識と細胞の応答を繋ぐ鍵となるステップであるにも関わらず大きな謎でした。そこで本研究グループは、IPS-1の未知の結合因子に注目することでこの謎の解明に挑みました。

## 2. 研究内容

まず、抗ウイルス応答誘導において必須な役割を担うIPS-1の局在制御や活性化制御に関わる新規遺伝子を同定するため、質量分析を用いてIPS-1の結合因子を網羅的に探索しました。そして、NUDT21というRNA結合たんぱくがIPS-1と相互作用することを新たに見出しました。これまでNUDT21は核内に局在しメッセンジャーRNAのプロセッシングに関わることが報告されていましたが、本研究グループがNUDT21の細胞内局在を詳細に観察したところ、興味深いことに一部のNUDT21が通常時からIPS-1と同じミトコンドリアにも局在していることが判明しました。さらに、ウイルス感染模倣刺激として合成二本鎖RNAであるpoly(I:C)のトランスフェクション(以下、dsRNA刺激と記す)を細胞に行ったところ、一部のNUDT21やIPS-1が共にウイルスRNA認識の場である抗ウイルスSGs(注1:anti-viral Stress Granules:avSGs)に局在化することも分かりました。重要なことに、ノックダウンによってNUDT21を減らした場合にはdsRNA刺激によって引き起こされるIPS-1のavSGsへの集積が有意に減少することが判明しました。以上の結果から、これまで主に核内に局在すると考えられていたNUDT21が実はミトコンドリアに存在してIPS-1と相互作用しており、ウイルス感染におけるウイルス”認識”場と”応答”場を繋ぐ鍵因子であることが明らかになりました(図1)。

それでは、IPS-1の局在制御を担うNUDT21は実際にウイルス感染時の抗ウイルス応答誘導に関わっているのでしょうか。研究グループがNUDT21をノックダウンしたところ、dsRNA刺激やウイルス感染によるIFNの発現誘導が対称群と比較して有意に抑制されました。これらの結果から、NUDT21が抗ウイルス応答の活性化に必須の役割を果たす分子であることが初めて示されました。

## 3. 社会的意義・今後の展望

SARS-CoV-2やインフルエンザウイルスはパンデミックを起こし人類の存続を脅かすため、ウイルス感染防御機構の解明は喫緊の課題です。本研究によって、ウイルスの”認識”場と防御”応答”場とを繋ぐ重要な細胞マシーナリーの存在が明らかとなりました。本研究に基づき、今後ウイルスに対する新たなワクチンや治療薬の開発が進むことが期待できます。また、免疫応答は病原体感染から個体を守る強力な仕組みですが、同時に過剰な反応は組織を傷つけて個体の生存を脅かす可能性があり、いわば諸刃の剣であると言えます。したがって、細胞内においては病原体感染の”認識”場と免疫”応答”場を物理的に分離し、感染時にのみ相互作用を促す厳密な制御機構が必要です。そのような仕組みを見出した本研究は、自己免疫疾患等の新規治療・予防法の開発に役立つ可能性も期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名： *The Journal of Immunology*

論文タイトル： NUDT21 links mitochondrial IPS-1 to RLR-containing stress granules and activates host antiviral defense

著者： Saeko Aoyama-Ishiwatari, Tomohiko Okazaki\*, Shun-ichiro Iemura, Tohru Natsume, Yasushi Okada, Yukiko Gotoh

DOI 番号： <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000306>

アブストラクト URL： <https://www.jimmunol.org/content/early/2020/11/19/jimmunol.2000306>

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室

助教 岡崎 朋彦

電話： 03-5841-4870 E-mail： [tokazaki@mol.f.u-tokyo.ac.jp](mailto:tokazaki@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説：

注 1: anti-viral Stress Granule: avSG

タンパク質と RNA から成る凝集体であり、RNA ウイルス感染細胞においては RLRs とウイルス RNA が集積するウイルス感染認識の場

## 8. 添付資料：

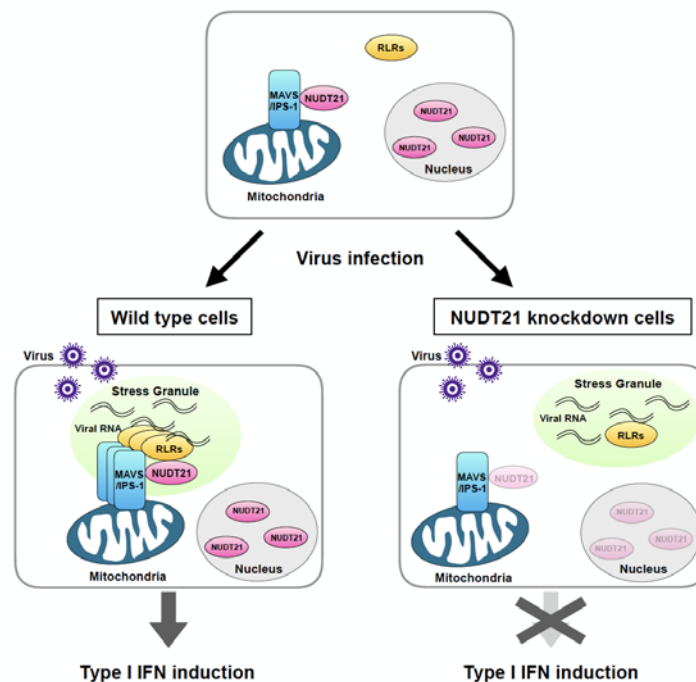


図 1 ウイルス感染にตอบสนองし、NUDT21 は IPS-1 のストレス顆粒局在化を促進することで抗ウイルス応答誘導に導く