北大・高岡グループ

IFN発現の制御機構解明

AHRシグナルがTBK1活性阻害

北大遺伝子病制御研究所の高岡晃教分子生体防御分野教授を中心とする研究グループは、芳香族炭化水素受容体（AHR）が、さまざまなウイルス感染に対して誘導されるI型インターフェロン（IFN）の発現を負に制御するという、新しいブレーキ機構を解明した。

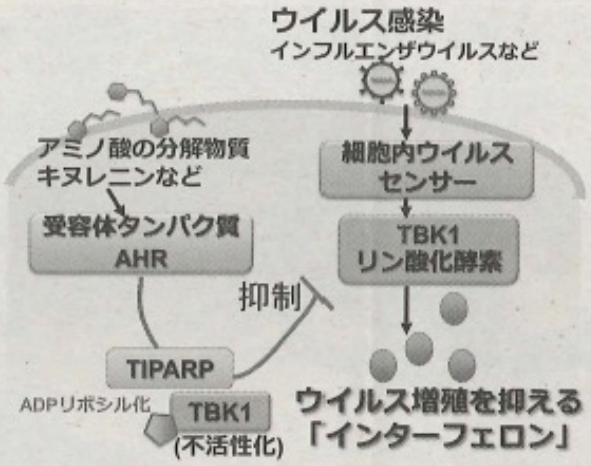
同研究グループは、これまでウイルス感染に対する自然免疫の分子レベルでの仕組みの解明について研究を重ねてきた。当初、ダイオキシン類の化合物が自然免疫系に及ぼす影響について検証を進め、それらの化合物に対するセンサーとして働くAHRに注目したことが、今回の解明につながったという。

AHR遺伝子欠損マウスとその細胞やヒトの細胞を使い、水疱性口内炎ウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルスなど6種類のウイルスを感染させたところ、IFN－αやIFN－βが数倍から数十倍に増加。AHRがIFNの発現制御に大きく関与していることがわかった。

また、検証を続ける中で、トリプトファンの代謝産物であるキヌレニンなどを介して活性化されたAHRシグナルが、AHRの下流で誘導されるADPリボシル化酵素であるTIPARPを発現誘導することで、IFN産生誘導に重要なシグナル分子であるTBK1のADPリボシル化修飾を引き起こし、TBK1の活性が阻害されていることも明らかにした。

これにより、ウイルス感染前からAHRを介するシグナルが感染時IFN産生を抑制し、過剰な応答を防ぐ仕組みが分かった。また、ダイオキシンを使った予備的実験でも、同様に負の制御がみられたことから、ダイオキシンによる免疫機能低下の要因の一つとして、この負の制御機構が関与していることが予想されるとしている。

今回の研究結果から、AHRシグナルと自然免疫核酸センサーシグナルの関連性を活用することで、過剰な免疫反応を抑えたり、一時的に免疫反応を高めるなど、効果的



AHRがIFN発現を負に制御するブレーキ機構