

研究論文名 : 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 : 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)

＜北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターの澤先生のグループとの共同研究です＞

今回の研究内容 : 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、ご存じの通り、現在も日本のみならず世界規模での大流行が問題となっています。これまで当研究室では、B 型肝炎ウイルスなどのウイルス感染に対する免疫のしくみ、とくに体に侵入したウイルスをまずどのようにして我々は認識するのか？ その後、どのようなしくみで免疫が体の中で活性化されるかという研究しておりました。今回、我々の研究グループはこの COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 が 肺や気管支の細胞に感染した際にどのようにしてその侵入を察知するのか？について研究を進めたところ、SARS-CoV-2 のセンサー分子を見出しました (参照 ; まとめの図)。 具体的にはヒト肺およ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) というタンパク質が感染時に細胞に放り込まれた SARS-CoV-2 のプラス鎖 RNA を感知するセンサー分子ことを見出しました。この RIG-I 分子はこれまでインフルエンザウイルスや麻疹ウイルスなどの RNA ウイルスのセンサー分子として働き、自然免疫という免疫の最初のステップを開始させる役割のあることが知られていましたが、しかし興味深いことに SARS-CoV-2 の場合は、この通常のウイルス認識とは異なった認識をしており、また通常行われる自然免疫の応答が引き起こされないことがわかりました。しかし、興味深いことにこのセンサー自体が細胞内で SARS-CoV-2 の設計図である RNA に結合して、それによってウイルスが増えるのを直接抑え込むこと、新しい仕組みがあることを明らかにしました (具体的には、通常の 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、ウイルスの増殖を抑制していることを明らかにした)。一方で、COVID-19 が重症化しやすいと考えられている慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者さん由来の肺細胞では、この RIG-I 分子の発現が低下していることもわかり、そのため SARS-CoV-2 ウイルスの増殖を抑えることができず、ウイルスが増えてしまうことが観察されました。さらに COPD 患者さんの細胞では全トランス型のレチノイン酸投与によって RIG-I の発現を上昇させることができ、実際にウイルス増殖が抑制されることも確認しました。このように、ヒト肺およ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の設計図 RNA を認識し、通常とは異なる認識の仕方によって、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感染防御を行なっていることを明らかにしました。今後は、実際の生体内においてこの仕組みがどのように働いているのかについて詳細を調べ、細胞における RIG-I の量が COVID-19 の予防や治療、あるいは重症化の予測として実際に有効であるか検証していきたいと考えております。

お問い合わせ先：

所属・職・氏名：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

E-mail：takaoka@igm.hokudai.ac.jp

