

## 論文の内容の要旨

論文題目 インフルエンザウイルスによる自然免疫応答制御機構の解析

氏名 森山 美優

インフルエンザウイルスの感染に対する自然免疫応答は、感染初期のウイルス増殖の抑制に重要な役割を果たしているだけでなく、その後の獲得免疫応答の誘導にも必要である。一方、ウイルスは効率よく子孫を増やすために宿主の免疫システムを回避する手段を獲得してきた。パターン認識受容体 (pattern recognition receptors, PRRs) は病原体固有の分子パターン (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) や、感染などにより損傷した細胞から放出される危険シグナル (damage-associated molecular patterns, DAMPs) を認識することで病原体の侵入を感知している。インフルエンザウイルスの感染は、少なくとも3つの PRRs によって認識される。第一に、エンドゾーム内の一本鎖 RNA センサーである toll-like receptor 7 (TLR7) はインフルエンザウイルスゲノムを認識し、多量の IFN- $\alpha$  を誘導する (Diebold et al. Science 2004, Lund et al. PNAS 2004)。第二に、細胞質中の RNA センサーである retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) は TRIM25 によるユビキチン化を受けて活性化し、細胞質中のインフルエンザウイルスのゲノム RNA を認識する (Gack et al. Nature 2007, Rehwinkel et al. Cell 2010)。活性化した RIG-I はミトコンドリア外膜上のアダプター分子である mitochondrial antiviral signaling (MAVS) を介して IFN- $\beta$  遺伝子の転写を速やかに誘導する。第三に、Nod-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) はインフルエンザウイルスの M2 タンパク質が引き起こす細胞内イオンバランスの変化を認識し、apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC)、未成熟型 caspase-1 とともに NLRP3 inflammasome と呼ばれる複合体を形成する (Ichinohe et al. Nat Immunol 2010)。これにより活性化した caspase-1 が細胞質中の未成熟型 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) を切断し、活性化型 IL-1 $\beta$  の細胞外放出を引き起こす。

これらの PRRs を介した宿主自然免疫応答に対して、インフルエンザウイルスの NS1 タンパク質は免疫回避のためにあらゆる戦略を持っている。RIG-I 経路に対しては、RNA 結合ドメイン (38 番目のアルギニンと 41 番目のリジン) を介してウイルスゲノム RNA と結合し、RIG-I による認識を阻害することや (Pichmair et al. Science 2006)、TRIM25 結合ドメイン (96 番目と 97 番目のグルタミン酸) を介して TRIM25 による RIG-I の活性化を阻害す

ることが知られている (Gack et al. Cell Host Microbe 2009)。NLRP3 inflammasome に対しては、NS1 タンパク質が NLRP3 と相互作用することによって NLRP3 inflammasome の形成を阻害し、caspase-1 の活性化やそれに続く IL-1 $\beta$  産生を抑制している (Moriyama et al. J Virol 2016)。また、NS1 タンパク質は宿主細胞の DNA に結合することが知られているが (Anastasina et al. Biochim Biophys Acta 2016)、インフルエンザウイルス感染時の自然免疫応答における DNA センサーの役割は不明である。

本研究では、インフルエンザウイルス感染における DNA センサーの役割を明らかにするため、遺伝子欠損マウスやリバーシジェネティクス法を用いてインフルエンザウイルスによる細胞質中 DNA センサー依存的な自然免疫応答の制御機構について検証を行った。その結果、インフルエンザウイルスの感染が DNA センサー依存的な IFN- $\beta$  産生を誘導していることや、インフルエンザウイルス NS1 タンパク質の新しい役割として DNA センサー依存的な IFN- $\beta$  応答を阻害していることが明らかとなった。本研究は、インフルエンザウイルスによる DNA センサー依存的な自然免疫応答制御機構を明らかにした世界で初めての成果である。