

【目的】 抗ウイルス自然免疫誘導に必須な役割を担う感染センサーである retinoic acid inducible gene (RIG) -I-like receptor (RLR) は、RNA 結合タンパク質 (RNA-binding protein : RBP) であり、ウイルス感染によって細胞質に出現するウイルスに特徴的な非自己 RNA 構造を認識することで活性化される。最近の解析から、RLR がストレス顆粒 (stress granule : SG) と呼ばれる自己 mRNA の機能制御に関わる凝集体に集積して機能していることや、内在性 mRNA を介した遺伝子発現調節に関与する RNA サイレンシングの制御に RLR が関与することなどが明らかになってきた。本研究では、非自己 RNA を認識する RLR が、どのような内在性 RNA と相互作用し得るのかを解析し、それによって抗ウイルス自然免疫応答が誘導されるのかどうかを検討すること目的とした。

【方法】 本解析では RLR のうち RIG-I に注目した解析を実施した。初めに、RIG-I の基質である 5'三リン酸構造を持つ内在性 RNA を [α - 32 P] GTP 存在下での 5'キャッピング反応により検出した。次に、得られた RNA が RIG-I と会合し得るかどうかを、細胞に RIG-I を発現させた後に精製し、そこに結合している RNA を RT-pPCR により検出することによって検討した。さらに、RIG-I と結合することが検出された内在性 RNA が RIG-I を介した抗ウイルス自然免疫シグナルを誘導し得るかどうかを、培養細胞を用いたレポーターアッセイにより解析した。

【結果】 5'キャッピング反応により、RNA polymerase IIIにより転写される 7SL RNA や 5S rRNA など複数の内在性 RNA が検出された。また RIG-I との結合実験から、これらの RNA が実際に細胞内で RIG-I と結合し得る可能性が示唆された。これらの RNA を合成し IFN 誘導シグナル能を検討したところ、7SL RNA の細胞内への導入によってレポーター遺伝子の活性上昇が検出されたことから、7SL RNA が RIG-I による認識を介して、細胞内へシグナルを伝達することが可能であることが示唆された。しかし、7SL RNA は通常 Signal recognition particle として RNA-タンパク質複合体として翻訳制御に必須であることから、生理的どのような局面でこのような内在性 RNA による抗ウイルスシグナルの活性化が起き得るのかの理解に対しては、今後の解析が必要であると考えられた。

RIG-I による内在性 RNA の認識とシグナル活性化

