

【目的】 ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) は、健常人に広く潜伏感染しながら、とくに免疫不全の患者で致死的な感染症を引き起こすヘルペスウイルス科に属する DNA ウイルスであり、実際に重篤な肺炎や網膜炎、肝炎などの原因となる、臨床的に注意すべき日和見病原体として知られているが、その自然免疫認識機構についてはまだ十分に明らかにされていない。そのような背景の中、我々は HCMV 感染時に、cGAS が核酸 (HCMV ゲノム DNA) を認識する一方、IFI16 のターゲットは核酸ではなく、HCMV 粒子中に存在する構造タンパク質 HPP1 (HCMV particle containing protein 1) であることが示唆される結果を得た。そこで本研究では、IFI16 による HPP1 認識経路に関わる分子機構を検討した。

【方法】 IFI16 の STING へのシグナル伝達機構は、cGAS 経路と類似した機構ではないかと仮説を立て、cGAS が属する Mab21 ファミリーの中から、ヒト肺胎児線維芽細胞 (human embryonic lung fibroblasts : HELF) で発現が高い因子を定量的 RT-PCR 法で測定し、その候補因子を探索した。さらに、siRNA を用いて、その候補因子をノックダウンさせ、HPP1 認識経路による IFN- β 誘導への影響を検討した。また、その他のウイルスタンパク質 HSVPP 認識による自然免疫活性化においても同様に検討した。また、HPP1 を過剰発現させた HELF から低分子化合物が産生されるかを Digitonin 処理による透過処理などを行う実験系を構築し、検討を行った。

【結果】 IFI16 による HPP1 認識経路に関与するタンパク質 CLP2 を同定した。さらに、この CLP2 は HSV-1 構造タンパク質 HSVPP による IFI16 経路においても重要であり、外来タンパク質を認識するシグナル経路に関与する、ユニバーサルな因子であることが示された。また、CLP2 は、その IFI16 と STING を結ぶ低分子化合物 (セカンドメッセンジャー) を産生し、抗ウイルス応答を誘導することが示唆された。

ウイルス由来タンパク質認識を認識する IFI16 経路の自然免疫シグナル伝達機構

