

【目的】 自然免疫は先天的に備わっている異物に対する応答機構であり、感染初期の生体防御において重要な役割を果たしている。近年、この自然免疫応答の研究において、DNA ウイルス感染時に細胞質に露出した DNA を異物として感知するセンサータンパク質 cGAS、及びアダプタータンパク質 STING が同定され、cGAS-STING 経路のウイルス感染応答における重要性が明らかとなった。さらに最近では、ウイルス感染時だけでなく、老化や腫瘍免疫においても、細胞質にゲノム・ミトコンドリア DNA が漏出することで cGAS-STING 経路が活性化し、炎症応答や I 型インターフェロン応答を引き起こしていることが示され、注目を浴びている。STING の活性化/不活性化の分子機構を明らかにすることは、人類の健康を増進していく上で重要な課題であると考えられる。本研究では、cGAS-STING 経路の不活性化プロセスに着目し、その分子機構を細胞生物学的なアプローチで解明することを目的とする。

【方法】 小胞体に局在する STING は、細胞質 DNA 刺激によって小胞体を脱出し、ゴルジ体で下流の自然免疫シグナルを活性化することが知られている。本研究では、ゴルジ体で活性化した STING がその後どのような運命を辿るのか、ライブセルイメージングによって観察を行い、cGAS-STING 経路の不活性化に必要なプロセスの素過程を明らかにした。観察には、多色の超高解像度蛍光ライブイメージングシステム (Zeiss 880 AiryScan) を用いた。その結果、STING がリソソームで分解されて cGAS-STING 経路の不活性化が起きることが明らかになった。この分解のプロセスを制御する遺伝子について、さらにセルソーターを用いたアッセイシステムを構築して同定を行った。

【結果】 超解像度ライブセルイメージングにより STING の輸送過程を観察したところ、DNA 刺激後 3 時間後に STING を含むエンドソーム小胞がリソソームに包み込まれて最終的に分解されていく瞬間を多数捉えることができた。すなわち、STING は小胞体→ゴルジ体→エンドソーム→リソソームという新規細胞内物質輸送経路によりリソソームへ運搬され分解を受けることが明らかになった。リソソーム機能阻害剤の添加によって、cGAS-STING の下流シグナルが持続することから、このリソソームでの分解過程が cGAS-STING 経路の収束に必要なことが示唆された。さらに、リソソーム分解のプロセスを制御する遺伝子についてセルソーターを用いたアッセイシステムを構築して検討を行ったところ、種々の神経変性疾患の原因となる遺伝子が同定された。

cGAS-STING 自然免疫シグナルは細胞内物流によりその活性化・不活性化が制御されている

