



ウイルス感染に対する生体防御応答のブレーキ機構を解明

研究成果のポイント

- ・ダイオキシン類に対する化合物センサーとして知られている芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor ; AHR) が、内因性に感染前から活性されることで、様々なウイルス感染に対して誘導される抗ウイルス因子 (インターフェロン) の応答を負に制御するという新しいブレーキ機構を見出した。
- ・このブレーキ機構を制御することで、ウイルス感染に対する免疫応答の強化や、逆に炎症性の病態の抑制を目指した治療への応用が期待される。

研究成果の概要

ゴミの焼却などで発生するダイオキシン類に対する生体内の化合物センサーである芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor ; AHR) がウイルス感染時の自然免疫応答に及ぼす影響は、十分に研究されていませんでした。今回、高岡教授らのグループは、定常時 (ウイルス感染前) から AHR を介してシグナルを細胞内へ伝達することにより、様々な種類のウイルス感染時に、抗ウイルス防御として誘導される I 型インターフェロン (IFN) の発現誘導のレベルを制御していることを見出しました。さらにそのメカニズムは、キヌレニンなどのトリプトファン代謝物が AHR を介して発現誘導する TIPARP によって、IFN 産生経路の中心的な TBK1 というリン酸化酵素を ADP リボシル化するという仕組みに基づいていることも明らかにしました。本研究で、ウイルス感染による過剰な IFN 応答を抑え、有害な応答を引き起こさないための AHR による新しいブレーキ機構を見出しました。栄養学的な異常やストレスなどが AHR を介して自然免疫シグナルの過剰な応答を引き起こすような炎症性や自己免疫性の病態の可能性も示唆され、治療応用への展開が期待されます。

論文発表の概要

研究論文名 : Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense (構成的な芳香族炭化水素受容体シグナルはI型インターフェロンを介する自然免疫系の抗ウイルス防御を制御する)

著者 : 山田大翔¹, 堀本啓大^{1,2}, 亀山武志^{1,3}, 早川清雄^{1,3}, 大和弘明^{1,2}, 太宰昌佳^{1,2}, 高田礼人^{4,5}, 喜田 宏^{5,6}, Debbie Bott⁷, Angela C. Zhou⁸, David Hutin⁷, Tania H. Watts⁸, 浅香正博^{2,9}, Jason Matthews^{7,10}, 高岡晃教^{1,3} (¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所, ² 北海道大学大学院医学研究科, ³ 北海

道大学大学院総合化学院,⁴ 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター,⁵ 北海道大学人獣共通感染症グローバルステーション,⁶ 北海道大学大学院獣医学研究科,⁷ Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto,⁸ Department of Immunology, University of Toronto,⁹ 北海道医療大学,¹⁰ Department of Nutrition, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo) 公表雑誌: *Nature Immunology* (米国の免疫学雑誌) (<http://www.nature.com/ni/index.html>) 公表日: 日本時間 (現地時間) 2016 年 4 月 19 日 (火) 午前 0 時 (米国東部時間 2016 年 4 月 18 日 (月) 午前 11 時) (オンライン公開)

研究成果の概要

燃焼過程 (ゴミ焼却, たばこの煙, 排気ガスなど) で発生するダイオキシン類の化合物は, 環境中に存在し, ヒトの健康に大きな影響を与える毒性物質として知られています。なかでも発生異常やがん化を促進する作用, 内分泌系や生殖器系の異常, そして免疫機能の低下が報告されています。これまでダイオキシン類が誘導する毒性発現のメカニズムについて多くの研究がなされてきました。ヒトの細胞の中で発現している芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor ; AHR) はダイオキシン類に対する化合物センサーとして働き, ダイオキシン類と結合した後, 核移行することで, 転写因子として働き, 例えば, 薬物代謝酵素に関連する遺伝子などの発現誘導を介して様々な作用を引き起こします。一方で, AHR の生理的な役割についても次第に明らかになりつつあり, 制御性 T (Treg) 細胞や Th17 などの T 細胞分化の調節に関わることなどが報告され, AHR に特異的に結合する内因性のリガンドとして, 例えばキヌレニンなどのトリプトファン代謝物が同定されています。一方で, ウイルス感染に対する生体防御の最前線で働く自然免疫系での AHR の役割については, 詳細な解析がなされていませんでした。

今回, AHR の生理的な役割の新しい局面として, 様々な種類のウイルスの感染時に誘導される I 型インターフェロン (IFN) 応答を負に制御することを見出しました。実際にインフルエンザウイルスをはじめ, センダイウイルス, 水疱性口内炎ウイルス, 脳心筋炎ウイルス, 1 型単純ヘルペスウイルスなどによる感染で誘導される IFN- α や IFN- β が顕著に増強する結果を得ました。さらに AHR の遺伝子欠損マウス個体においてインフルエンザウイルス感染による I 型 IFN 産生が増加し, これに伴ってウイルス複製が抑えられました。この点において AHR の下流で誘導される ADP リボシル化^(※1) 酵素である TIPARP (TCDD-inducible poly(ADP-ribose)polymerase) が I 型 IFN 応答の抑制に関与していることを見出しました。さらにメカニズムを追究したところ, 各種自然免疫センサーを介する IFN 産生経路において重要なリン酸化酵素である TBK1 に TIPARP が会合し, ADP リボシル化修飾を引き起こすことで TBK1 の活性が阻害されることを明らかにしました。このように今回の研究により, キヌレニンなどのトリプトファン代謝物が AHR を介してシグナルを細胞内へ伝達することにより, ウイルス感染時に, ウイルス由来の RNA や DNA といった核酸によって活性化される RIG-I などの RLRs (RIG-I-like receptors)^(※2) や cGAS/STING^(※3) などの自然免疫系の核酸センサーを介する I 型 IFN 産生誘導レベルを制御する仕組みがあることを見出しました。本研究の重要な点は, AHR シグナルと自然免疫核酸センサーシグナルとの新しい関連性を見出し, その作用点である TIPARP による TBK1 の活性制御は, これまでに報告のない ADP リボシル化というタンパク質修飾を介していることを見出した点であり, このことは, 定常状態 (ウイルス感染前) から, ウイルス感染による過剰な IFN 応答を抑え, 有害な応答を引き起こさないためのブレーキのような仕組みを備えていることを示唆しています。今後, 栄養学的な異常やストレスなどによって誘導される内因性 AHR リガンドを同定することに

より、自然免疫シグナルの過剰な応答が引き起こす炎症性の疾患や自己免疫性の病態に及ぼす AHR の制御機構を明らかにすることになり、治療応用への展開も期待されます。また、本研究結果は、これまで報告されてきたダイオキシン類による免疫機能の低下についてその分子機構の一端を説明することにもつながると考えられます。

なお、本研究は、オスロ大学の Jason Mathews 教授やトロント大学の Tania Watts 教授のグループ、浅香正博北海道医療大学学長（北海道大学大学院医学研究科 前特任教授）のグループや人獣共通感染症リサーチセンターの喜田 宏特別招聘教授・統括、高田礼人教授との共同研究によって行われた成果です。また、科学研究費補助金基盤（A）（研究代表者 高岡晃教）をはじめ、厚生労働科学研究費補助金（B 型肝炎創薬実用化等研究事業：研究代表者 田中靖人教授（名古屋市立大学））や、公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団、公益財団法人安田記念医学財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人秋山記念生命科学振興財団、公益財団法人日本ワックスマン財団など多くの助成金による支援を受けて行われました。

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

ホームページ：http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/

【用語説明】

※1) ADP リボシル化：タンパク質の翻訳後修飾の一つであり、 NAD^+ （ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）を基質としてタンパク質に ADP（アデノシン二リン酸）リボースを付加する反応。

※2) RIG-I-like receptors：細胞質においてウイルス由来の RNA を認識し、抗ウイルス作用をもつ IFN の産生を誘導するセンサー分子である RIG-I（retinoic acid-inducible gene-I）や MDA5 の総称。RIG-I はインフルエンザウイルスや C 型肝炎ウイルスなどの多くの RNA ウイルス感染を認識し、MDA5（Melanoma differentiation-associated gene 5）は脳心筋炎ウイルスなどのピコルナウイルス科に属するウイルスの感染を察知する。

※3) cGAS/STING：cGAS（cGAMP synthase；環状 GMP-AMP 合成酵素）は細胞質 DNA 認識センサー分子であり、DNA 依存的にセカンドメッセンジャーである cGAMP（cyclic GMP-AMP）を産生し、その後 cGAMP がその受容体である STING（stimulator of interferon genes）と結合することでリン酸化酵素である TBK1（TANK-Binding Kinase 1）を介した I 型 IFN の発現を誘導する。

