

気道上皮組織でインフルエンザウイルスを感知する病原体センサーのたんぱく質を発見

筑波大学 医学医療系 川口 敦史 准教授、Sangjoon Lee 研究員、永田 恭介 学長らの研究グループは、同 医学医療系 野口 雅之 教授、独国フライブルグ大学 Peter Staeheli 教授、Martin Schwemmle 教授らの各研究グループと共同で、気道上皮組織に特異的な炎症応答を制御するウイルス感染のセンサー分子として、Mx Aたんぱく質を同定しました。

気道上皮組織は、体内と体外を隔てる物理的なバリアとして機能するだけでなく、ウイルス感染を最初に感知して、生体防御応答を誘導する役割を担っています。しかし、気道上皮組織でウイルス感染を認識する分子メカニズムはこれまで明らかにされていませんでした。今回、本研究グループは、気道上皮細胞へのインフルエンザウイルス感染に特異的なセンサー分子の探索を進め、Mx Aがウイルスたんぱく質を認識して、炎症性サイトカイン（IL-1 β ）の産生を制御し、感染早期での生体防御応答を引き起こすことを明らかにしました。ヒトへ感染する能力を持った新型インフルエンザウイルスは、Mx Aに対する耐性変異を獲得しており、新型インフルエンザウイルスの出現メカニズムを解明する上でも重要な成果です。

本研究の成果は、2019年10月25日に「Science Immunology」で公開された。

<研究の背景>

インフルエンザウイルスは、まず気道上皮細胞に感染します。それに対し、気道上皮細胞は物理的なバリアとして機能するだけでなく、炎症性サイトカインの産生によってマクロファージや好中球を遊走させ、感染体を取り込んで分解（貪食）することで、感染早期での生体防御応答（炎症応答）を引き起こします（図1）。インフルエンザウイルス感染に応答する炎症性サイトカインとして、IL-1 β が重要であり、その産生にはインフラマソーム複合体の活性化が必須です。これまでに、免疫細胞ではインフラマソーム複合体の活性化に関与する病原体センサー分子が複数同定されていますが、これらは気道上皮細胞ではいずれも発現しておらず、気道上皮細胞における病原体センサーは明らかにされていませんでした。

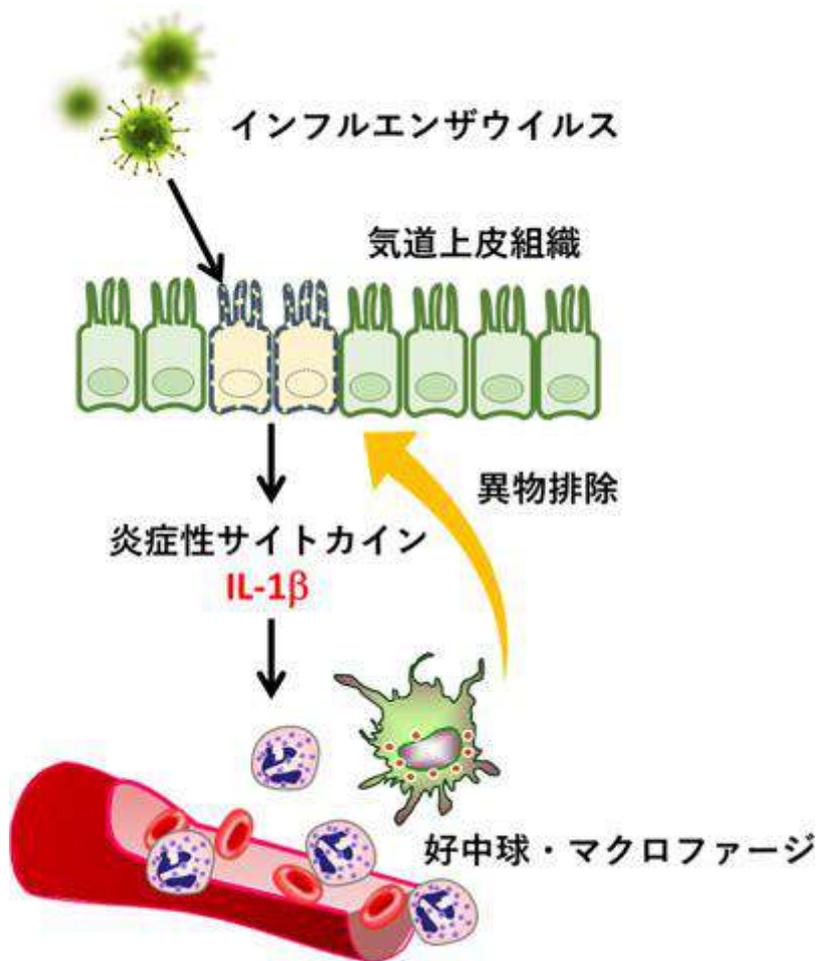


図1 ウイルス感染による炎症応答

<研究内容と成果>

本研究では、shRNAライブラリーを用いたRNA干渉法により、遺伝子をノックダウンしたヒト由来の気道上皮細胞株を作製しました。インフルエンザウイルス感染に対する炎症応答を指標にして、インフラマソーム複合体の活性化に関与する遺伝子を探索することにより、MxAを同定しました。MxAはウイルスたんぱく質であるヌクレオプロテインを認識して、インフラマソーム複合体の形成を促進することが分かりました。

一般的に用いられる実験用マウスでは、Mx遺伝子はエキソン（遺伝子の塩基配列のうち、たんぱく質合成の情報を持つ部分）の欠失により発現していません。そのため、Mx遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（Mxマウス）を用いて、インフルエンザウイルスの感染に対する応答を解析したところ、通常マウスと比べて、Mxマウスでは感染早期で炎症応答が誘導されることが明らかになりました。また、通常マウスでは致死となるウイルス量を感染させてもMxマウスは生存できること、および、その感染抵抗性にはインフラマソーム複合体の活性中心であるCas1が必要であることが明らかになりました。

(図2)。従って、Mx Aはインフラマソーム複合体を活性化することでウイルス感染を抑制すると考えられます。さらに、1918年に流行したスペイン風邪や2009年のインフルエンザpdm H1N1ウイルスなど、ヒトに感染するインフルエンザウイルスのヌクレオプロテインは、Mx Aに対する耐性変異を獲得しており、この変異によってMx Aによる炎症応答から逃れ、ヒトへの感染能を獲得していることも示唆されました。

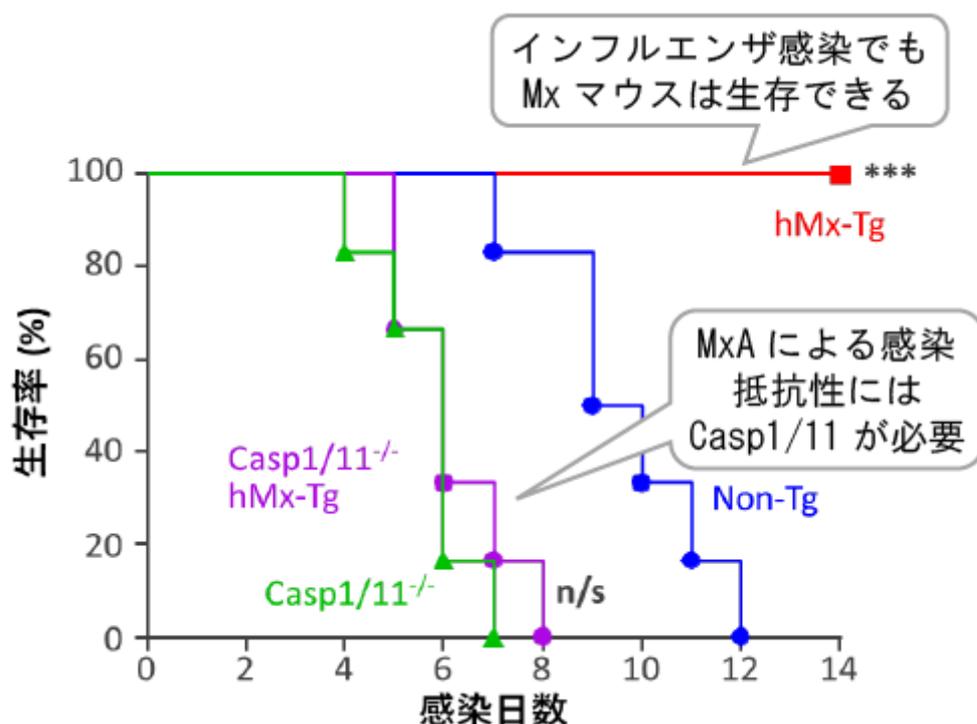


図2 インフルエンザウイルスに感染したMxマウスの生存率

MxマウスはCaspase-1 (Casp1) 依存的な感染抵抗性を持つ。hMx-Tg: ヒトMx導入マウス、Non-Tg: 通常マウス、Casp1/11^{-/-} hMx-Tg: Casp1を欠損したヒトMx導入マウス、Casp1/11^{-/-}: Casp1を欠損したマウス。

<今後の展開>

Mx Aは、インフルエンザウイルス以外の病原体にもセンサーとして機能することが明らかになっています。今後の研究により、Mx Aがさまざまな病原体を認識できるメカニズムが明らかになっていくと期待されます。また、インフルエンザウイルス感染では、炎症応答が過剰に誘導されることで気管支炎や肺炎、および発熱といった全身性の症状につながります。連鎖的な炎症応答のトリガーとなる、気道上皮細胞での炎症応答のメカニズムを理解することは、ウイルス感染による病態発現のメカニズムを解明する上でも重要な成果であり、さらなる発展が期待されます。

<論文情報>

タイトル “Influenza restriction factor MxA functions as inflammasome sensor in the respiratory epithelium”

雑誌 Science Immunology

DOI : 10.1126/sciimmunol.aau4643

日文新聞发布全文 <https://www.ist.go.jp/pr/announce/20191026/index.html>

文：JST 客观日本编辑部翻译整理