

RNA認識による自然免疫応答

植畑 拓也, 竹内 理

核酸は、あらゆる生命体にとって細胞機能の根幹をなす物質である。Toll様受容体やRIG-I様受容体など、核酸を感知するシステムは、自己と非自己を巧みに識別し、ウイルスの侵入に対してI型インターフェロンをはじめとした抗ウイルス応答を誘導する。しかしながら、外来性核酸のみならず、宿主由来の核酸もまた宿主の監視対象であり、その誤認識は過剰な自然免疫応答を引き起こす。

近年、コロナワクチンの開発により、人工核酸の細胞への導入にはRNA修飾が鍵であることが広く認知されるようになった。また、RNA修飾の解析技術の進歩に伴い、その分子機構の詳細が急速に明らかにされつつある。本稿では、RNAを中心とした自己・非自己認識の仕組みについて、これまでの知見を概観し、このようなメカニズムの破綻が自然免疫応答に及ぼす影響と、それに伴う病態について解説する。さらに、免疫を制御する核酸の役割について筆者らの最近の取り組みについて紹介したい。

1. はじめに

自然免疫は、病原体に対する初期免疫応答を担う重要なシステムである。ウイルス感染に対して、マクロファージや樹状細胞といった自然免疫細胞は、ウイルス由来の核酸を認識することで、迅速に炎症応答を誘導しさまざまな炎症性メディエーターを産生する。中でも抗ウイルス免疫応答の中心的な役割を果たしているのがI型インターフェロン (IFN) である。I型IFNは、分泌細胞自身や近傍細胞に対しIFN- α/β 受容体 (IFNAR) を介して細胞内のJAK-STAT経路を活性化し、I型IFN誘導性遺伝子群 (IFN-stimulated genes: ISGs) の発現を誘導する。ISGは、ウイルスゲノムの複製を抑制する、あるいは感染細胞に対して細胞死を誘導することで、抗ウイルス作用を発揮する。このような一連の抗ウイルス応答は、Toll様受容体 (TLR)

やretinoic acid-inducible gene I (RIG-I) 様受容体 (RLR) に属するRNAセンサー分子や、cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) と呼ばれるDNAセンサー分子によって、ウイルス核酸を直接認識することで惹起される¹⁾。

核酸を認識するTLR (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR13) はエンドソームに局在しており、貪食により捕捉された病原体から放出されるリガンドを認識し、病原体排除に重要な役割を持つ^{2,3)} (図1)。TLRシグナルの伝達には、細胞内ドメインに高度に保存されたToll-interleukin (IL)-1 receptor (TIR) ドメインが下流のアダプター分子と相互作用することが必要である。TLR3を除くTLRはすべて、MyD88と呼ばれるアダプタータンパク質がTIRドメインを介してTLRと会合し、下流のシグナルを活性化させる。MyD88はIL-1 receptor-associated kinase (IRAK)-1/2/4を介してTNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) をリクルートし、K63型ポリユビキチン鎖の生成を介してTGF- β -activated kinase1 (TAK1) を活性化する。続いてI κ B kinase (IKK) 複合体やmitogen-activated protein kinase (MAPK) といったシグナルモジュールを介してNF- κ BやAP-1などの転写因子を活性化する。一方、TLR3はTIR domain-containing adaptor inducing IFN- β (TRIF) と呼ばれるアダプタータンパク質がTIRドメインを介して相互作用する。TRAF3やTANK-binding kinase 1 (TBK1) をリクルートし、転写因子であるinterferon regulatory factor 3 (IRF3) を活性化することでI型IFNを誘導する。また同時にMAPKシグナルの活

京都大学大学院医学研究科医化学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 医学部A棟)

Innate immune responses triggered by RNA recognition

Takuya Uehata and Osamu Takeuchi (Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2024.960770

© 2024 公益社団法人日本生化学会

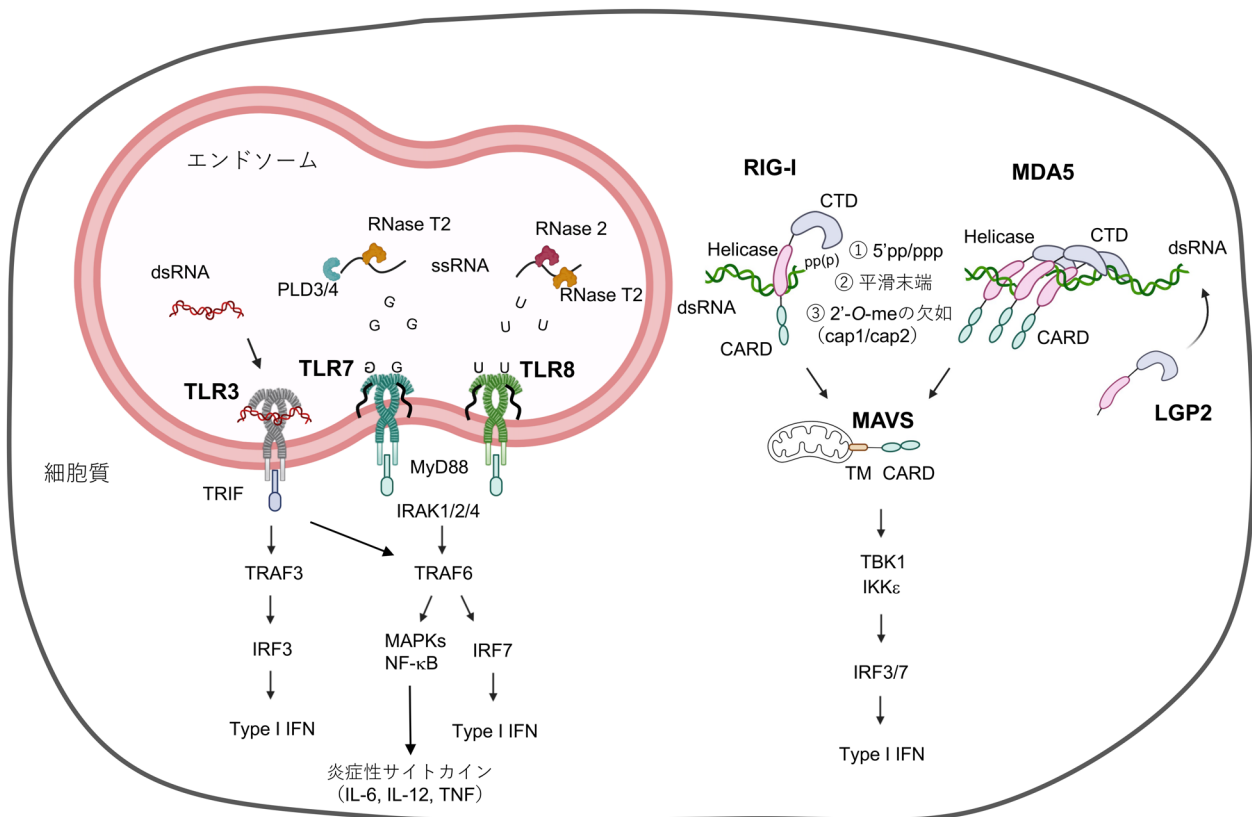


図1 TLRとRLRによるRNA監視機構

dsRNA：二本鎖RNA, ssRNA：一本鎖RNA, CTD：C末端ドメイン. 文献2より引用改変.

性化やNF- κ Bによる炎症性サイトカインの誘導も引き起こす.

RLRファミリーに属するRIG-Iとmelanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)は、ほぼすべての有核細胞に発現し、細胞質内においてそれぞれ長さの異なる二本鎖RNAを認識しI型IFN応答を引き起こす⁴⁾(図1). RIG-IとMDA5はともに、N末端に二つのcaspase activation and recruitment domain (CARD), DEx/D/H box型RNAヘリカーゼ、さらにRNA認識に重要なC末端ドメインを持つ. 二本鎖RNAを認識するとRIG-IやMDA5は、ユビキチン化やリン酸化など翻訳後修飾を受け、ミトコンドリア上でmitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS)とCARDドメインを介した相互作用により重合化が起こる. 続いてMAVSはTBK1-I κ B kinase- ϵ (IKK ϵ)を活性化し、IRF3/7のリン酸化を促進することによりIFN応答を誘導する. 一方、三つ目のRLRファミリー分子であるlaboratory of genetics and physiology 2 (LGP2)はCARDを欠如しており、単独ではRLR経路を活性化することはできない. にもかかわらず、LGP2はMDA5による二本鎖RNA認識を促進する働きがあることが示されている⁵⁻⁷⁾.

このようにウイルス由来のRNAはTLRやRLRにより非自己として認識されるが、内因性RNAもまた免疫監視の対象となる. RNAのライフサイクルにおいて、内因性RNAは宿主因子による修飾や編集を受けることにより、自己RNAとしての特徴を獲得し免疫監視を免れている.

しかし、非自己として誤認識された場合、過剰な免疫応答を引き起こし生体に悪影響を及ぼす. 近年、RNA修飾に関する研究の目覚ましい進歩により、自己と非自己の識別に関する知見が蓄積しており、自己RNAに対する誤認識とそれによるI型IFNを中心とした慢性炎症との関連性が明らかになりつつある^{1,8,9)}.

本稿では、RNAを介した自然免疫応答の分子機構を、自己と非自己の識別における基本原理に言及しながら、宿主核酸認識機構と抗ウイルス応答について概説し、近年明らかになりつつある核酸修飾と免疫応答との関連と、核酸を介した免疫制御の開発について最近の我々の知見を含めて紹介する. DNA認識機構に関しては紙面の都合上、他誌を参考にされたい¹⁰⁻¹²⁾.

2. エンドソームにおけるRNA認識機構

RNAを認識するTLRとしてTLR3, TLR7, TLR8, TLR13が知られている. TLR3は合成二本鎖RNAアナログであるpolyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C)を認識するRNAセンサーとしてよく研究されている. TLR3に認識されるpoly I:Cは少なくとも35bp以上の長さが必要とされ、配列には依存しない^{13,14)}. また、より長い二本鎖RNA(>90bp)ではTLR3との結合が多価効果により安定化するとともに、TLR3分子間で多重複合体を形成することにより、効率的に下流のシグナルを活性化する^{15,16)}.

TLR3はマクロファージや樹状細胞といった免疫細胞以外にも、線維芽細胞、腸管上皮細胞、あるいは神経細胞を含むさまざまな非免疫細胞にも発現しており、主にウイルス感染時に生成される二本鎖RNAを認識し抗ウイルス応答を誘導する。TLR3欠損マウスは、ポリオウイルス、herpes simplex virus-1 (HSV-1)やmurine cytomegalovirus (MCMV)といったウイルスに対して高い感受性を示すことが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。また、ヒトTLR3の低機能型変異は、HSV-1によるヘルペス脳炎や重症インフルエンザ肺炎の罹患率と高い相関が確認されている^{20,21)}。

TLR3と対照的に、TLR7やTLR8は一本鎖RNAを認識し、そのRNA結合様式や下流のシグナル経路も異なる。特に、イミダゾピキノリン誘導体(イミキモドやレシキモド)はTLR7とTLR8のリガンドとしてよく知られている²²⁾。また、TLR7/8はポリウリジンやグアノシン・ウリジンに豊富なGU-rich配列によって活性化される^{23,24)}。このような機能的な類似性に加え、TLR7とTLR8との間には構造的な類似点も認められている。TLR7とTLR8はともに、細胞外部ドメインに二つの特徴的なリガンド結合部位を有しており、TLR7は遊離グアノシン分子と一本鎖RNAに結合する一方、TLR8は遊離ウリジン分子と一本鎖RNAに高い親和性を示すことが、結晶構造解析により明らかにされている²⁵⁻²⁷⁾(図1)。また、このようなTLR8の活性化にはエンドソームに局在するRNase T2やRNase 2によるRNA分解が重要である^{28,29)}。同様に、TLR7に関しても、RNase T2に加え、5'エキソヌクレアーゼであるphospholipase (PLD) 3/4によるグアニジンの効率的な生成が報告されている³⁰⁾。さらに、非免疫細胞にも発現が認められるTLR3と異なり、TLR7とTLR8は発現する細胞に明らかな違いが認められる³¹⁾。TLR7はプラズマ様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell:pDC)やB細胞において高発現を示す。TLR8はヒト単球、コンベンショナル樹状細胞(conventional dendritic cell:cDC)、好中球などの骨髄系細胞に発現が認められるが、マウスTLR8はRNA認識に重要な配列が欠如しており一本鎖RNAに対する応答は認められない。これに加え、エンドソームにおける前述のRNaseの発現の違いもまた、これらTLRの活性に影響していると考えられる¹⁾。免疫系細胞に発現を示すことから、TLR7/8は一本鎖RNAをゲノムに有するインフルエンザAウイルス、水疱性口内炎ウイルス(vesicular stomatitis virus:VSV)、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)などのウイルス感染に対してきわめて重要である³²⁻³⁵⁾。特に、pDCはウイルス感染に対して、MyD88-TRAF6-IRF7を介して大量のI型IFNを産生する^{36,37)}。ヒトにおけるTLR7欠損は血液中のpDCによるIFN応答が乏しく、COVID-19肺炎の重症化リスクと相関する^{38,39)}。このようなウイルス感染に対する宿主防御的な機能にもかかわらず、TLR7活性化により産生されたI型IFNが肺組織中のマクロファージを刺激し、サイトカインストームを介して重症化を招くことも示唆されている³⁵⁾。

それゆえ、TLR7/8の活性化の程度は感染症のコントロールにとってきわめて重要である。最近、TLR7が内因性リガンドとしてU11 small nuclear RNA(U11 snRNA)を認識することが報告されている⁴⁰⁾。興味深いことに、U11 snRNAはリボース2'-O-メチル化が欠如しており、この修飾を付加することでTLR7の活性化が抑制される。しかしながら、TLR7活性化のリスクがあるにもかかわらず、なぜU11 snRNAはリボース2'-O-メチル化が欠如しているのか明らかではない。U11 snRNAによるユニークなスプライシング機構が想定されているが、今後さらなる研究が必要である。

これらTLRに加えて、マウスに特異的なTLR13は細菌由来のリボソームRNA(rRNA)を認識し、感染防御に寄与している。TLR13は23S rRNAの特徴的な配列(CG-GAAAGACCC, ACGGAAAGACCCC)を認識することに加え^{41,42)}、このリガンド認識にはRNAステムループ構造が重要であることが、TLR13の構造解析により示されている⁴³⁾。またヒトTLR10は二本鎖RNAに加え、インフルエンザウイルスやhuman immunodeficiency virus(HIV)由来の構成成分を認識することが示唆されているが⁴⁴⁻⁴⁷⁾、その生理的意義は明らかになっていない。

3. 細胞質におけるRNA認識機構

細胞質内のRNAは宿主細胞に対する脅威として捉えられ、RIG-IやMDA5といった二本鎖RNA監視機構により感知される。特にウイルス感染細胞において、ウイルス複製の中間体として生成される二本鎖RNAは、ウイルス感染の兆候としてこれらRNAセンサーに感知される。RIG-Iは300bp以下の比較的短い二本鎖RNAを認識する一方、MDA5はより長い二本鎖RNAを認識する。このようなリガンドの長さに関する認識の違いは、それぞれが感知するウイルスの種類や認識の違いにも反映される。(+)鎖一本鎖RNAウイルスは、複製過程において大量の二本鎖RNAを生成することから、MDA5により感知される^{48,49)}。一方、(-)鎖一本鎖RNAウイルスであるインフルエンザウイルスは、ゲノム内に生じるpanhandle構造と呼ばれる短い二本鎖領域、あるいは短い転写産物が二本鎖構造を形成することでRIG-Iに対するリガンドとなりうる⁵⁰⁻⁵³⁾。また、レオウイルス科のウイルスゲノムは二本鎖RNAで構成されており、MDA5とRIG-Iの両方により感知される⁵⁴⁾。長さによる識別以外にも、5'末端におけるRNA修飾パターンはRIG-Iによる認識に重要である。典型的なRIG-Iのリガンドの特徴は、①5'末端における三リン酸(5'-PPP)あるいは二リン酸(5'-PP)、②cap1, cap2における2'-O-メチル化の欠如、③平滑末端、として理解されている⁴⁾(図1)。また、弱い相互作用ではあるが、5'末端の水酸基(5'-OH)に結合を示す一方、5'末端の一リン酸(5'-P)は感知しない。C末端ドメインは、5'PPP/PPとの結合部位を有し、2'-O-メチル化が欠如したN1との結合

にも関与する。5'-OHと5'-Pとの間における反応性の違いは、RNaseによる分解産物の識別に重要である。tRNAやrRNAはRNaseによるプロセッシングを受け5'-P RNAを生成するが、このような自己RNAはRIG-Iによる認識を受けない。一方で、ribonuclease L (RNase L) によって分解されたウイルスRNAは5'-OHを生じるため、RIG-Iによる認識が可能である⁵⁵⁾。さらに、tRNA, rRNAに加えてDicerによる分解産物は、5'側あるいは3'側にオーバーハング配列を持つため、RIG-Iによる認識を回避できる。このようにRIG-Iの二本鎖RNA認識に必要な最短長は18~19bpと非常に短い。5'末端構造を認識することで感知可能となる。一方、MDA5によるRNA認識に関しては、末端構造の特徴は明らかになっておらず、長い二本鎖RNAであることが最も重要であると考えられている。

一方、このようなRNA免疫監視機構を回避するために、多くのウイルスが非自己RNAとしての特徴を無効化する巧妙な戦略を用いている。ハンタウイルスやブニヤウイルスを含む(-)一本鎖RNAウイルスは5'末端構造を5'-Pに変化させる一方で、アレナウイルスは5'末端構造にオーバーハング配列を付加することでRIG-Iによる認識を回避している⁵⁶⁾。さらに、インフルエンザウイルスを含むオルソミクソウイルスは、宿主RNAからキャップ構造を切り取り、自身のmRNAに取り付けるといったcap-snatchingと呼ばれる戦略を取り入れている^{57, 58)}。対照的に、コロナウイルス、ポックスウイルス、あるいはフラビウイルスなどのウイルスは、自身の2'-O-メチル化転移酵素によってN1メチル化(cap1)を誘導し、宿主RNAの5'末端構造を模倣する⁵⁹⁾。最近、N1メチル化を制御する宿主メチル化転移酵素であるmethyltransferase ribozyme 1 (MTr1)を阻害することで、cap-snatchingウイルスの複製を阻害できることが報告されている⁶⁰⁾。

4. 核酸における自己・非自己の認識機構

宿主ゲノムはLINE (long interspersed nuclear elements) やSINE (short interspersed nuclear elements) に分類される内因性レトロエレメントが全ゲノムの約50%を占める。代表的な要素として、LINE-1は約6000塩基の配列に逆転写酵素やエンドヌクレアーゼをコードしており、自ら複製してゲノム不安定を引き起こす可能性がある。一方、ヒトSINEには*Alu*配列と呼ばれる約300塩基の配列が数多く散在しており、遺伝子発現に対して影響を与えることがある。特に、*Alu*配列が逆向きに配置されるとinverted *Alu*配列と呼ばれ、その転写物は潜在的に長い二本鎖RNAを形成しうることが知られている。基本的に正常な細胞では二本鎖RNAはほとんど検出されないが、何らかの原因により二本鎖RNAが細胞内に異常に蓄積すると、過剰なIFN応答を引き起こす⁶¹⁾。このような病態は総称してI型インターフェロノパチーと呼ばれ、中でも単一遺伝疾患として希少ではあるが、Aicardi-Goutières syndrome (AGS) や

Singleton-Merten syndromeが知られている⁸⁾。AGSは重度の脳症と過剰な炎症応答を特徴とする先天性疾患であり、原因遺伝子によりさまざまな症状を呈する。現在、原因遺伝子として七つが報告されているが、特に近年*ADAR1*や*IFIH1* (MDA5) に関して病態形成に関わるメカニズムが明らかになってきた。adenosine deaminase acting on RNA1 (ADAR1) は、アデノシン6位のアミノ基を脱アミノ化によりイノシンに変換するRNA編集(A-to-I編集)酵素である。イノシンはグアノシンとして認識されるため、宿主mRNAやウイルスRNAのコードを編集するほか、A-to-I編集はRNA二次構造を変化させることで、二本鎖RNA形成の抑制に重要であると考えられている⁶²⁾。またADAR1はp110とp150の二つのアイソフォームが存在し、それぞれ異なるプロモーターにより発現が制御されている(図2A)。p110は核タンパク質として恒常的に発現しているが、p150は主に細胞質に局在を示し、IFN応答性に発現誘導が認められる。これらアイソフォームのうち、p150が二本鎖RNA形成の抑制に重要である。実際に、*Adar1*を欠損、あるいは*p150*のみを欠損した場合、強いI型IFN応答を特徴とするAGS様の病態を引き起こす^{63, 64)}。興味深いことに、このIFN応答はMDA5やMAVSの遺伝的欠損により正常化することが、二重欠損マウスの解析により明らかとなっている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。一方で、*p110*^{-/-}単独欠損、あるいは*p110*^{-/-}/*Adar2*^{-/-}二重欠損ではISGの発現上昇は認められない⁶⁸⁾。にもかかわらず、これらのマウスは著しい致死性を示すことが明らかとなっており、特にイントロン内におけるRNA編集はp110とADAR2の欠如により著しく障害されることが確認されている⁶⁸⁻⁷⁰⁾。さらに、*p110/Adar2*二重欠損の解析から、p150のA-to-I編集活性依存的なRNA編集が特に3'非翻訳領域(3'-UTR)内で同定されており、MDA5による認識を抑制していると考えられている⁶⁸⁾。

p150は、二本鎖RNA結合ドメイン、脱アミノ化ドメインに加え、N末端に細胞質移行シグナルを含むZ型RNA結合ドメイン(*Zα*)を有しているが、p110には存在しない(図2A)。ADAR1の*Zα*ドメインはCGリピートで構成される左巻きZ-RNAに対して結合能を示し、p150によるA-to-I編集活性に影響を与えられている。最近p150における生物学的意義に関して、*Zα*ドメインにおける変異マウスを用いた解析により、その重要性が明らかになってきた(図2B)。P195A変異(ヒトP193A)のホモ接合体は表現型を示さないが、ADAR1あるいはp150のヘテロ接合体に対してP195A変異が挿入されると、マウスは肝臓、腎臓、脾臓などでIFN応答を呈し致死性を示す⁷¹⁾。興味深いことに、この表現型はMDA5欠損のみならず、LGP2欠損によっても改善する。LGP2はMDA5の重合形成に寄与することから、MDA5による自己RNAに対する認識への関与が示唆される。一方でTangらは、種間で保存されたN175とY179に変異を導入したマウスを作製したところ、特に肺などにIGSの発現増加が認められたが、AGSに典型的な病態は示さず致死性も示さないこ

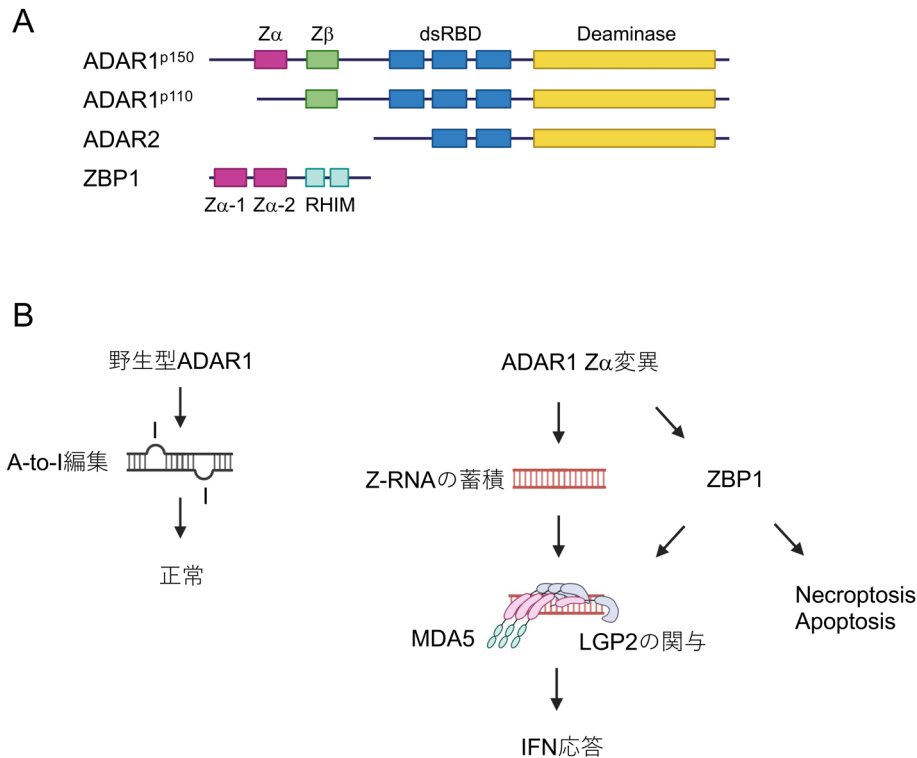


図2 A-to-I編集によるRNA恒常性維持機構

(A) ADAR1, ADAR2, ZBP1のドメイン構造. (B) ADAR1 Z α 変異による左巻きRNA (Z-RNA) を介したI型インターフェロン応答.

とを報告している⁷²⁾. またこのようなIFNシグナルの活性化はインフルエンザウイルス感染に対して抵抗性を示すことを明らかにしている. さらに中濱らは, W197A変異マウスを作製し, AGSにみられる脳症を呈していること, 特に脳組織においてISGの強い発現誘導が認められ, *Adar1*^{P195A/null}と同様に致死性を示すが, MDA5欠損により改善できることを示した⁷³⁾. また脳組織では, ある特定の3'-UTRにZ α ドメインが関与するA-to-I編集部位の存在が示唆されているが, その全貌は明らかになっていない.

ADAR1以外にも, 左巻き核酸を認識するタンパク質としてZ-DNA binding protein 1 (ZBP1)が知られている(図2A). ZBP1のZ α ドメインはDNAウイルスによって生成される左巻きZ-DNAを認識すると考えられていたが, ノックアウトマウスの解析からDNAに対するIFN応答には関与しないことが明らかになっている⁷⁴⁾. むしろZBP1は, インフルエンザなどのウイルス感染に対して, receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3)と会合しmixed-lineage kinase-like (MLKL)のリン酸化を介して細胞死の形態の一つであるnecroptosisを誘導する, あるいはRIPK1を活性化しCaspase-8を介したapoptosisの誘導を制御する^{75, 76)}. またZBP1はNLRP3依存的なインフラマソームを活性化することでpyroptosisと呼ばれる細胞死にも関与する⁷⁷⁾. 一方で, ADAR1との機能的な類似性からADAR1 Z α 変異により引き起こされるIFN応答への関与が想定されていたが, 注目すべきことに, ADAR1 Z α ドメイン変異(*Adar1*^{P195A/p150null})によって誘導される致死性がZBP1の遺

伝的欠如(*Zbp1*^{-/-})によって著しく改善することが報告されている. *Adar1*^{P195A/p150null}マウスで観察されるISG発現増加に関しても, *Mavs*^{-/-}と比べて部分的ではあるが, *Zbp1*^{-/-}により緩和されることから, MDA5-MAVS依存的なIFN応答の活性化への関与が示唆される. 一方で, 3'-5' DNAエキソヌクレアーゼであるTREX1の欠損は, 細胞質に蓄積したDNAが著しいI型IFNを誘導することが知られているが, ZBP1はDNA依存的に形成された慢性炎症の病態には関与しないことが示されている⁷⁸⁾. また, ZBP1のMDA5-MAVS非依存的な関与も示唆されている. *Adar1*^{-/-}*Mda5*^{-/-}や*Adar1*^{-/-}*Mavs*^{-/-}マウスは*Adar1*^{-/-}による致死性を改善するものの, 依然新生仔死亡となるが, *Adar1*^{-/-}*Zbp1*^{-/-}*Mavs*^{-/-}三重欠損マウスでは40%が生存可能である⁷⁹⁾. この背景にあるメカニズムとして, ZBP1によるRIPK3依存的な細胞死の関与が指摘されている. マクロファージにおいてZBP1はIFN依存的にADAR1と会合するが, RIPK3との相互作用は認められない⁸⁰⁾. しかし, ADAR1の細胞質移行を阻害した場合, RIPK3はZBP1と相互作用すること, さらにRIPK3を欠損するとZBP1とADAR1の相互作用が促進し細胞死が抑制されることから, *Adar1*欠損マウスではZBP1がRIPK3を介して細胞死を誘導することが示唆される⁸⁰⁾. 実際, *Ripk3*^{-/-}*Adar1*^{P195A/p150null}マウスは, *Adar1*^{P195A/p150null}マウスと比較し生存率が改善することから, RIPK3はZBP1の機能の少なくとも一部を説明すると考えられる⁸¹⁾. 一方で, ADAR1とZBP1は, ともにZ-RNAに対して結合能を示すことから, 細胞内では

Z-RNAに対して競合的に認識している可能性がある⁶⁴⁾. つまり、ADAR1はZ-RNAと結合しZ-RNAの蓄積を抑制する一方で、ZBP1はZ-RNAの認識を介してRIPK3依存的な細胞死を制御している. しかしながら、*in vivo*においてZBP1がどのように細胞死やIFN応答を制御しているかに関しては明確に証明されておらず、より詳細な分子機構の解明が必要である.

5. mRNAにおけるm⁶A修飾

RNAは細胞内で150種類にも及ぶ化学修飾を受けており、遺伝子発現制御において重要な役割を果たしている⁸²⁾. 中でもN⁶-methyladenosine (m⁶A)修飾は、細胞内で高頻度に認められるRNA修飾であり、ポリA鎖が付加されたRNAに含まれるアデノシン全体の0.2~0.6%に存在する⁸³⁾. 細胞内では複数のm⁶Aメチル基転移酵素が存在し、それぞれ基質となるRNAや標的配列、その生物学的意義が異なる. 特にmRNA上のm⁶A修飾は、メチル基転移酵素であるMETTL3によって付加される. METTL3は細胞内でMETTL14とヘテロ二量体を形成し、さらにWTAP, VIRMA, HAKAI, RBM15, ZC3H13といったアダプター

タンパク質から構成されるm⁶A修飾酵素複合体 (writer complex) として機能する (図3). また、METTL3によるm⁶A修飾は、核内で転写とほぼ同時に起こり、コンセンサス配列DRACH (D=A/G/U, R=プリン, A=m⁶A, H=A/C/U) のアデノシンに対してメチル基が付加される⁹⁾. この修飾は主に、mRNAの終止コドン付近や3'-UTRに高頻度に認められるが、すべてのDRACH配列が修飾を受けるわけではなく (~20%)⁹⁾, またその頻度も一定ではない. m⁶A修飾は一群のreaderタンパク質により読み取られ、その機能によりRNA代謝に与える影響はさまざまである^{9,84)} (図3). 特にYTHドメインを持つreaderタンパク質の機能はよく研究されている. 中でもYTHDF1, YTHDF2, YTHDF3は細胞質でm⁶Aを認識するreaderタンパク質である. YTHDF1は翻訳開始因子eIF3との会合を介して翻訳を促進する一方、YTHDF2はmRNA分解を促進する^{85,86)}. YTHDF3はYTHDF1と協調的に翻訳促進に寄与すると考えられている⁸⁷⁾. しかしながら、YTHドメインによるm⁶A結合は構造学的にきわめて類似していることから、このようなYTHファミリー間における機能的な相違に関して疑問が生じている. 最近の研究により、YTHDF1/2/3はm⁶A認識部位に関して明らかな差異はなく機能的に重

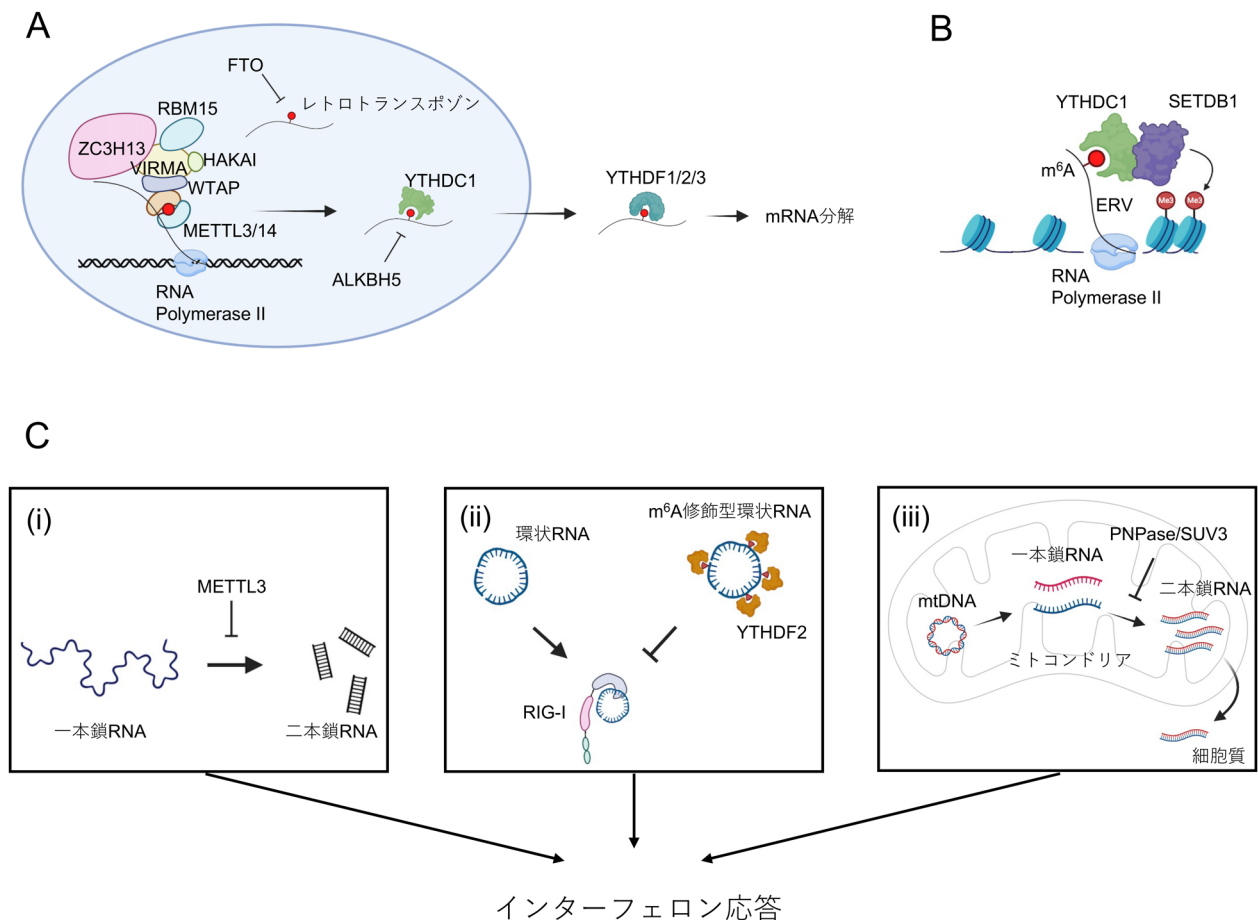


図3 m⁶A修飾によるRNA制御

(A) m⁶A writer complexによる遺伝子発現制御. (B)m⁶Aを介した内因性レトロウイルス (ERV) の発現制御機構. (C)m⁶A修飾によるインターフェロン誘導抑制 (i, ii) とミトコンドリアDNAに由来するRNAにより惹起されるインターフェロン応答 (iii). 文献9より引用改変.

複しており、全体としてmRNA分解を促進するというモデルが提唱されている⁸⁸⁻⁹⁰⁾。一方、核内のm⁶A認識にはYTHDC1が主に関与しており、スプライシング、核-細胞質輸送、RNA分解、エピジェネティック制御など、その機能は多岐にわたる⁹¹⁻⁹³⁾。加えて、ALKBH5やfat mass and obesity-associated protein (FTO)といったm⁶A脱メチル化酵素 (eraser) によりm⁶A修飾は可逆的に制御される。さらに、m⁶A修飾はRNA二次構造を緩和する方向に働き、hnRNPC, hnRNPA2B1, IGF2BP3といったRNA結合タンパク質によるRNA認識に影響を与えている可能性が指摘されており⁹⁴⁻⁹⁶⁾、m⁶Aを介した遺伝子発現制御の複雑性が示唆される。本節では、自然免疫応答、特に抗ウイルス応答との関連に加え、自己と非自己の識別におけるm⁶Aの役割に関して最新の知見を述べる。

1) m⁶A修飾によるIFNシグナル制御

m⁶A修飾が免疫応答に及ぼす影響は、抗ウイルス応答においてよく研究されている。m⁶A writer complexは、IFNやISGをコードするmRNAに対してm⁶Aを付加し、抗ウイルス応答を調節している。具体的に、ウイルス感染細胞では*IFNB*や*IFNA*などのmRNAはm⁶A修飾を受けることが報告されている^{97, 98)}。*METTL3*欠損細胞では、これらmRNAの安定化を介してIFN応答が増強することで、結果としてウイルス複製、および伝播が抑制される。逆に、m⁶AをmRNAから除去するいわゆるeraserとして機能するタンパク質の一つであるALKBH5を欠損した細胞では、*IFNB* mRNAの発現が低下しウイルス感染が悪化する⁹⁷⁾。このように、m⁶A修飾は*IFN* mRNAを標的とし不安定化を促進することで、IFN応答を制限する役割を担っている。また、一方でm⁶Aは抗ウイルス免疫を促進することも報告されている。ウイルス感染細胞では、MAVS, TRAF3, TRAF6をコードするmRNAがDDX46により認識され、そのRNAにALKBH5が結合、mRNAに付加されたm⁶Aを脱メチル化する。この結果、これらmRNAの核から細胞質への輸送が阻害され、I型IFN産生が抑制される⁹⁹⁾。さらに、ウイルスDNAに対する核内認識タンパク質として同定されたhnRNPA2B1は、別のm⁶A eraserであるFTOと恒常的に結合しているが、ウイルス感染が起こると解離し*CGAS*, *IFIH1*, *STING*のmRNAに付加されたm⁶Aを保護することで、核-細胞質輸送を促進し、抗ウイルス応答を高める¹⁰⁰⁾。これらの知見は、m⁶A修飾がmRNAの核-細胞質輸送を制御して抗ウイルス応答に重要な役割を果たしていることを意味する。しかし、ALKBH5とFTOの機能的な違いについては未解明な部分が多く、さらなる研究が必要である。

ALKBH5によるmRNA安定性制御を介した抗ウイルス応答の調節機構も報告されている。ウイルス感染時には、ALKBH5のアルギニン残基 (R107) の脱メチル化によって脱メチル化酵素活性が低下し、 α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ*OGDH* mRNAにおけるm⁶A修飾が増加

し、mRNA分解が促進する。この変化が最終的に抗ウイルス代謝環境を誘導しウイルス複製を抑制するとされている¹⁰¹⁾。しかしながら、この結果は前述の抗ウイルス応答におけるALKBH5の役割との矛盾が指摘されている。ALKBH5が標的遺伝子の脱メチル化を促進する一方で、酵素活性の低下によるm⁶A修飾の増加がいかに両立するのかは不明である。さらに、これらのメカニズムのうち、どちらが抗ウイルス応答に重要な役割を果たしているのかについては、今後のさらなる研究が必要と考えられる。

2) ウイルスRNAに対するm⁶A修飾

細胞内に侵入したウイルスRNAもまた、宿主RNAと同様にm⁶A修飾を受ける。核内で複製するウイルスの多くは、自身のRNAの転写が起こる際に、宿主m⁶A writer complexを利用すると考えられる。例外として、B型肝炎ウイルス (HBV) におけるm⁶A修飾には、ウイルス由来HB Xタンパク質によるMETTL3/14との会合が必要である¹⁰²⁾。一方、細胞質で複製するウイルスの場合、核内に局在するm⁶A writer complexがいかに細胞質へ移行するか、不明な点が多い。C型肝炎ウイルス (HCV)、VSV, SARS-CoV-2では、実際にm⁶A writer complexの細胞質への局在変化が確認されている¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾。これにはRNA依存的RNAポリメラーゼの一時的な核内移行の関与が想定されている¹⁰⁶⁾。現在のところm⁶A writer complexの細胞質移行に関するメカニズムは明らかにされていない。

このようなウイルスRNAにおけるm⁶A修飾は、宿主RNAを模倣することで細胞内RNAセンサーの監視機構を逃避する上で重要であると考えられる。たとえば、VSVウイルスRNAに対するm⁶A修飾は二本鎖RNA形成を緩和させる¹⁰³⁾。HBVやHCVのRNAに対してm⁶A修飾は、YTHDF2やYTHDF3といったm⁶A readerタンパク質との相互作用により、RIG-Iによる認識を回避する¹⁰⁷⁾。ほかに、RSウイルス、SendaiウイルスやSARS-CoV-2ウイルスなどさまざまなウイルスがm⁶A修飾を利用した免疫回避戦略を利用している¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾。しかし、いかにウイルスRNAがm⁶A修飾を用いて宿主RNA監視機構から逃避しているか、詳細なメカニズムはよくわかっていない。

3) m⁶A修飾を介した内因性RNAによる自然免疫応答

mRNAワクチンに応用されているN¹-methyl-pseudo-uridine (N¹m ψ)の重要性は広く認知されるようになったが、m⁶A修飾もまた免疫回避にとって重要な核酸修飾の一つである。たとえば、内因性レトロウイルス (endogenous retrovirus: ERV) 由来の転写産物はm⁶A修飾の重要な標的であり、m⁶A修飾によりERVの発現量が調節されている。*Mettl3*や*Mettl14*を欠如した胚性幹細胞 (embryonic stem cell: ESC) は、マウスERVの一種であるintracisternal A-particles (IAP) mRNAが安定化し、その結果発現が増加することが示されている¹¹¹⁾。また、ESCにおいてFTOはLINE1のm⁶Aを脱メチル化することが報告されている⁹³⁾。

*Fto*欠損ESCでは、メチル化されたLINE1由来の転写物がYTHDC1により認識され、分解されるか、あるいはSETDB1によるクロマチンリモデリングを介してERVの発現が抑制される(図3A, B)。このことから、m⁶A修飾はERVの細胞内蓄積を防ぐ上で重要な役割を果たしており、哺乳類の胚発生において何らかの意義が示唆される。さらに、血球系細胞特異的に*Mettl3*を欠損させたマウスでは、胎仔肝臓における顕著な造血障害のため胎生後期より致死となる¹¹²⁾。興味深いことに、*Mettl3*欠損造血幹細胞の細胞内には二本鎖RNAの蓄積が観察され過剰なIFN応答が認められることから、m⁶A修飾は二本鎖RNA形成を抑制し、胎生期の造血を維持していると考えられる¹¹²⁾(図3C)。環状RNAにおけるm⁶A修飾もまた、自己と非自己の認識に関与している。環状RNAは、pre-mRNAが成熟する過程において、通常とは逆方向のスプライシング(back splicing)により生成され、全mRNA発現量の2~4%存在すると考えられている¹¹³⁻¹¹⁶⁾。興味深いことに、*in vitro*で転写された環状RNAを細胞内に導入すると、RIG-Iを介したIFN応答が誘導されるが、最近の研究により、その活性化抑制には環状RNA上のm⁶A修飾が関与していることが報告されている^{117, 118)}。m⁶Aが付加された環状RNAは、readerタンパク質であるYTHDF2が直接結合することで、RIG-Iを介した免疫応答を抑制することが可能である¹¹⁷⁾(図3C)。しかし、RIG-Iはm⁶A修飾型環状RNAを認識するものの、MAVS活性化にはむしろRIG-Iの構造変化が重要であることが示唆されている。また、このようなRIG-Iの構造変化にはK63型ポリユビキチン鎖の存在が必要であるが、なぜ一本鎖RNAである環状RNAがRIG-Iに認識されるのか、その詳細なメカニズムは解明されていない。

6. ミトコンドリアRNAによる自然免疫応答

ミトコンドリアDNA(mitochondrial DNA: mtDNA)由来の転写産物もまた、潜在的に二本鎖RNAを形成する可能性が指摘されている。両方向性の転写によりmtDNAは、相補的なheavy-strand RNAとlight-strand RNAを生成するが、light-strand RNAは通常速やかに分解される¹¹⁹⁾。ミトコンドリア内に存在するRNA分解機構の構成因子である、RNAヘリカーゼ活性を持つSUV3や、リボヌクレアーゼ機能を有するpolynucleotide phosphorylase (PNPase)を欠如すると、細胞質に二本鎖RNAが蓄積しMDA5を介してI型IFN応答が誘導される¹²⁰⁾(図3C)。実際に、PNPaseをコードするPNPT1の機能欠失変異を持つ患者血液ではISGの発現上昇が認められる。脱糖鎖酵素であるN-glycanase 1 (NGLY1/PNGase)はN型糖鎖修飾を受けたタンパク質の品質管理に重要であるが、細胞質内における自己核酸応答の抑制にも貢献している¹²¹⁾。NGLY1が欠損するとmitophagy機能低下によるミトコンドリアの蓄積に加え、細胞質に核酸が蓄積しDNA/RNAセンサーの活性化によるIFN応答を引き起こす。一方で、ヒトNGLY1欠損症は多

彩な神経症状、発育不全、肝機能障害を示すが、現在のところIFN応答との関連は不明である。

7. 免疫応答を制御する人工核酸

疾患制御を目的としたオリゴ核酸は一般に核酸医薬として近年注目が高まっている。そのほとんどは、疾患原因遺伝子に対するmRNA発現抑制やエクソスキッピングを目的としたアンチセンスオリゴ核酸である。従来TLRやRLRを標的とした免疫制御に関する報告は数多く、現在も開発が進められているが、筆者らは独自のmRNA分解機構に着目し、オリゴ核酸を用いた免疫制御法を開発してきた(図4)。mRNA分解酵素であるRegnase-1は、炎症性サイトカインや免疫細胞活性化に関与するタンパク質をコードするmRNAを標的として分解し、免疫細胞の活性化に対してブレーキとして働く¹²²⁾。Regnase-1を介したmRNA分解には、3'-UTRに存在するピリミジン-プリン-ピリミジン配列をループに持つステムループ構造の認識が必要である¹²³⁾。最近の筆者らの研究により、Regnase-1が標的とするステムループ構造を破壊するアンチセンスオリゴ核酸(ASO)を開発し、これが標的遺伝子のmRNA分解抑制を介してタンパク質発現増加を誘導可能であることを見いだした¹²⁴⁾。Regnase-1は自身の*Regnase-1* mRNAにも2か所の標的ステムループ配列が存在しており、mRNA分解によるRegnase-1発現のオートフィードバック機構が存在することを明らかにしている。そこで、これら2か所の標的配列に対してASOを設計し細胞導入したところ、Regnase-1の自身による分解を抑制することでその発現を増加させ、さらにマクロファージによる炎症誘導を抑制できることを明らかにした。さらに、マウス個体において急性呼吸促進症候群や、肺線維症、多発性硬化症モデルマウスの疾患制御も可能であることから、Regnase-1標的ASOは慢性炎症の病態制御に有用であることが示唆される¹²⁴⁾。一方で、*Regnase-1* mRNA以外のRegnase-1標的遺伝子に対しても同様に、発現をコントロールすることが可能である。最近、Regnase-1とそのファミリー分子であるRegnase-3は共通のステムループを認識していることから、これら二つのRegnaseが造血の分化方向性を制御することを明らかにしている¹²⁵⁾。重要なことに、*Nfkbiz* mRNAはRegnase-1とRegnase-3の間における共通の標的遺伝子であり、Regnaseによる*Nfkbiz* mRNA分解が造血幹細胞の分化方向性を決定づける新たな制御相であることを明らかにした。興味深いことに、*Nfkbiz* mRNAの3'-UTRにも標的ステムループが2か所存在し、これら二つのステムループが短いスペーサー配列(13 nt)を挟んで連続している。そこで、このステムループを破壊するASOを設計し造血幹細胞に導入したところ、骨髄球系細胞への分化バイアスが誘導されること、さらにIL-1βやTNFといった炎症応答に対して骨髄球系への分化を加速させることを明らかにした¹²⁵⁾。興味深いことに、このASOは造血幹細胞以外に

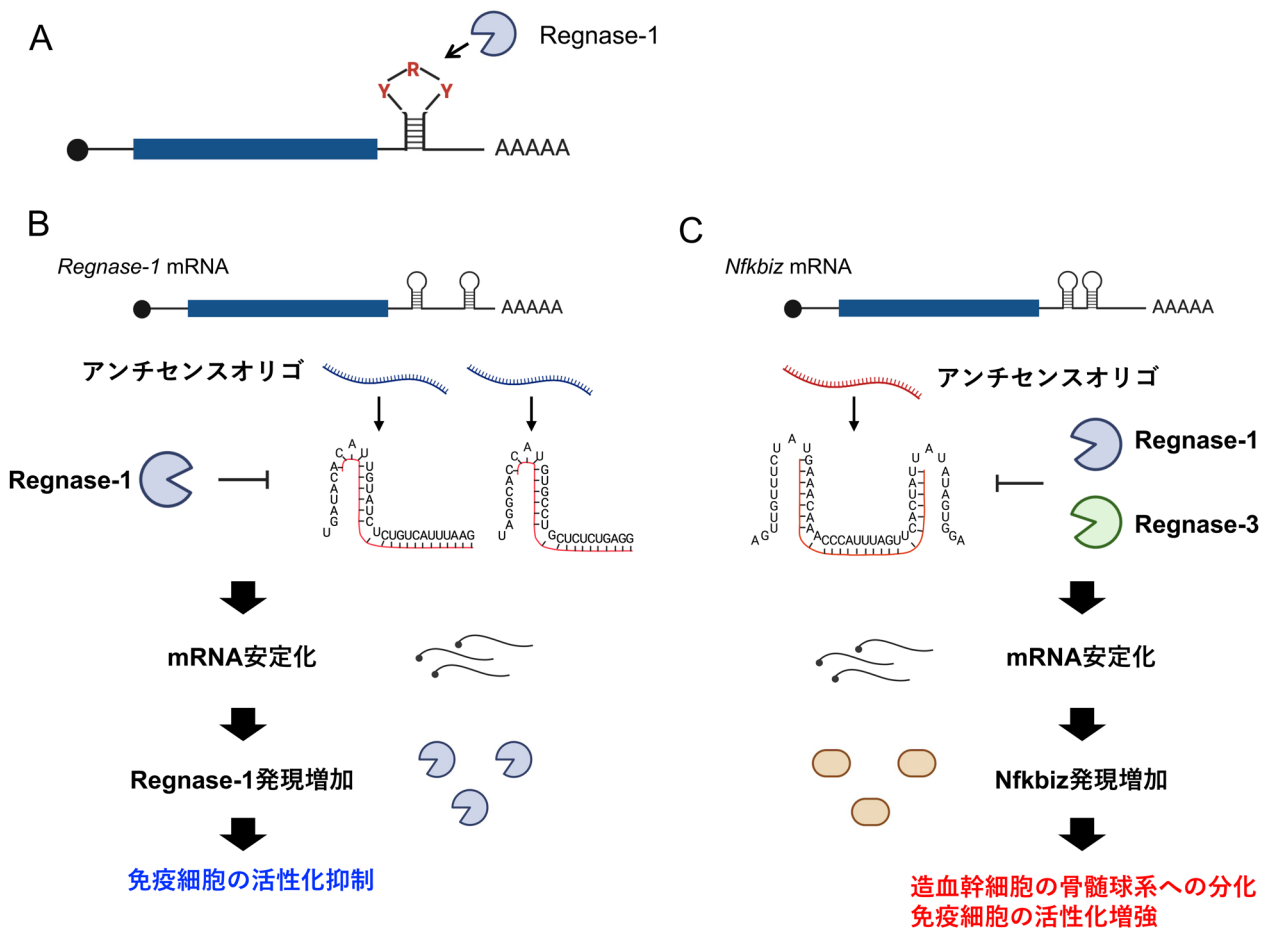


図4 Regnase-1を介したmRNA分解による免疫機能制御

(A) Regnase-1による標的ステムループの認識。R: A/G, Y: C/U. (B) *Regnase-1* mRNAを標的としたアンチセンスオリゴ。標的ステムループ構造破壊によるRegnase-1発現増加と免疫細胞に対する免疫抑制効果。 (C) *Nfkbiz* mRNAを標的としたアンチセンスオリゴ。標的ステムループ構造破壊によるNfkbiz発現増加と造血幹細胞に対する骨髄球系への分化作用、および免疫細胞に対する活性化増強効果。

も、マクロファージに対する炎症応答増強作用や、T細胞に対して強いエフェクター機能と増殖を誘導できることを見いだしており、今後抗腫瘍免疫増強、あるいはワクチンアジュバンドとしての効果が期待される。

8. おわりに

RNA認識を中心に、核酸監視機構の総論に加え、最近明らかにされた自己・非自己の識別機構について概説した。特に近年、RNA修飾に関する研究はシークエンス技術の進歩により、網羅的かつ効率的に同定することが可能となり、エピトランスクリプトミクスとして現在も発展し続けている。m⁶A修飾は近年最も理解されてきたRNA修飾の一つであるが、最新の解析技術を用いてもなお、正確な修飾部位や修飾の定量性、そして組織特異的なm⁶A修飾の意義といった点において、多くの疑問が残されている。また本稿でも一部述べたが、RNA修飾の異常は、過剰な免疫応答のみならず、臓器障害や神経症状を引き起こすことがあり、病態の全容解明にはさらなる研究が必要である。さらに、細胞内には約150種類のRNA修飾が存在す

るが、それらの修飾がいかんして免疫応答やその他の生理機能を制御するかは未解明な点が多い。mRNAワクチンの発明により、RNA修飾の生物学的意義がいつそう注目を集めており、RNAを標的とした新たな治療法の開発が今後も加速すると思われる。本稿で取り上げた内容が、今後の核酸監視機構やRNA修飾研究の発展に寄与することを期待する。

謝辞

本稿を執筆するにあたり、免疫学研究の推進に日々尽力している京都大学医化学教室の教員や大学院生、さらに共同研究者の皆様へ深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Bartok, E. & Hartmann, G. (2020) Immune sensing mechanisms that discriminate self from altered self and foreign nucleic acids. *Immunity*, **53**, 54–77.
- 2) Uehata, T. & Takeuchi, O. (2020) RNA recognition and immunity-innate immune sensing and its posttranscriptional regulation mechanisms. *Cells*, **9**, 1701.
- 3) Kawai, T., Ikegawa, M., Ori, D., & Akira, S. (2024) Decoding

- toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity. *Immunity*, **57**, 649–673.
- 4) Rehwinkel, J. & Gack, M.U. (2020) RIG-I-like receptors: Their regulation and roles in RNA sensing. *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 537–551.
 - 5) Venkataraman, T., Valdes, M., Elsbey, R., Kakuta, S., Caceres, G., Saijo, S., Iwakura, Y., & Barber, G.N. (2007) Loss of DExD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses. *J. Immunol.*, **178**, 6444–6455.
 - 6) Satoh, T., Kato, H., Kumagai, Y., Yoneyama, M., Sato, S., Matsushita, K., Tsujimura, T., Fujita, T., Akira, S., & Takeuchi, O. (2010) LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 1512–1517.
 - 7) Bruns, A.M., Leser, G.P., Lamb, R.A., & Horvath, C.M. (2014) The innate immune sensor LGP2 activates antiviral signaling by regulating MDA5–RNA interaction and filament assembly. *Mol. Cell*, **55**, 771–781.
 - 8) Crow, Y.J. & Stetson, D.B. (2022) The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat. Rev. Immunol.*, **22**, 471–483.
 - 9) Murakami, S. & Jaffrey, S.R. (2022) Hidden codes in mRNA: Control of gene expression by m(6)A. *Mol. Cell*, **82**, 2236–2251.
 - 10) Ablasser, A. & Chen, Z.J. (2019) cGAS in action: Expanding roles in immunity and inflammation. *Science*, **363**, eaat8657.
 - 11) Ablasser, A. & Hur, S. (2020) Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids. *Nat. Immunol.*, **21**, 17–29.
 - 12) Hopfner, K.P. & Hornung, V. (2020) Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 501–521.
 - 13) Leonard, J.N., Ghirlando, R., Askins, J., Bell, J.K., Margulies, D.H., Davies, D.R., & Segal, D.M. (2008) The TLR3 signaling complex forms by cooperative receptor dimerization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 258–263.
 - 14) Liu, L., Botos, I., Wang, Y., Leonard, J.N., Shiloach, J., Segal, D.M., & Davies, D.R. (2008) Structural basis of toll-like receptor 3 signaling with double-stranded RNA. *Science*, **320**, 379–381.
 - 15) Bell, J.K., Botos, I., Hall, P.R., Askins, J., Shiloach, J., Segal, D.M., & Davies, D.R. (2005) The molecular structure of the Toll-like receptor 3 ligand-binding domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 10976–10980.
 - 16) Choe, J., Kelker, M.S., & Wilson, I.A. (2005) Crystal structure of human toll-like receptor 3 (TLR3) ectodomain. *Science*, **309**, 581–585.
 - 17) Tabeta, K., Georgel, P., Janssen, E., Du, X., Hoebe, K., Crozat, K., Mudd, S., Shamel, L., Sovath, S., Goode, J., et al. (2004) Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 3516–3521.
 - 18) Davey, G.M., Wojtasiak, M., Proietto, A.I., Carbone, F.R., Heath, W.R., & Bedoui, S. (2010) Cutting edge: Priming of CD8 T cell immunity to herpes simplex virus type 1 requires cognate TLR3 expression in vivo. *J. Immunol.*, **184**, 2243–2246.
 - 19) Oshiumi, H., Okamoto, M., Fujii, K., Kawanishi, T., Matsumoto, M., Koike, S., & Seya, T. (2011) The TLR3/TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J. Immunol.*, **187**, 5320–5327.
 - 20) Zhang, S.Y., Jouanguy, E., Ugolini, S., Smahi, A., Elain, G., Romero, P., Segal, D., Sancho-Shimizu, V., Lorenzo, L., Puel, A., et al. (2007) TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, **317**, 1522–1527.
 - 21) Lim, H.K., Huang, S.X.L., Chen, J., Kerner, G., Gilliaux, O., Bastard, P., Dobbs, K., Hernandez, N., Goudin, N., Hasek, M.L., et al. (2019) Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J. Exp. Med.*, **216**, 2038–2056.
 - 22) Hemmi, H., Kaisho, T., Takeuchi, O., Sato, S., Sanjo, H., Hoshino, K., Horiuchi, T., Tomizawa, H., Takeda, K., & Akira, S. (2002) Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.*, **3**, 196–200.
 - 23) Jurk, M., Heil, F., Vollmer, J., Schetter, C., Krieg, A.M., Wagner, H., Lipford, G., & Bauer, S. (2002) Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol.*, **3**, 499.
 - 24) Judge, A.D., Sood, V., Shaw, J.R., Fang, D., McClintock, K., & MacLachlan, I. (2005) Sequence-dependent stimulation of the mammalian innate immune response by synthetic siRNA. *Nat. Biotechnol.*, **23**, 457–462.
 - 25) Tanji, H., Ohto, U., Shibata, T., Taoka, M., Yamauchi, Y., Isobe, T., Miyake, K., & Shimizu, T. (2015) Toll-like receptor 8 senses degradation products of single-stranded RNA. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **22**, 109–115.
 - 26) Shibata, T., Ohto, U., Nomura, S., Kibata, K., Motoi, Y., Zhang, Y., Murakami, Y., Fukui, R., Ishimoto, T., Sano, S., et al. (2016) Guanosine and its modified derivatives are endogenous ligands for TLR7. *Int. Immunol.*, **28**, 211–222.
 - 27) Zhang, Z., Ohto, U., Shibata, T., Krayukhina, E., Taoka, M., Yamauchi, Y., Tanji, H., Isobe, T., Uchiyama, S., Miyake, K., et al. (2016) Structural analysis reveals that toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA. *Immunity*, **45**, 737–748.
 - 28) Greulich, W., Wagner, M., Gaidt, M.M., Stafford, C., Cheng, Y., Linder, A., Carell, T., & Hornung, V. (2019) TLR8 is a sensor of RNase T2 degradation products. *Cell*, **179**, 1264–1275 e1213.
 - 29) Ostendorf, T., Zillinger, T., Andryka, K., Schlee-Guimaraes, T.M., Schmitz, S., Marx, S., Bayrak, K., Linke, R., Salgert, S., Wegner, J., et al. (2020) Immune sensing of synthetic, bacterial, and protozoan RNA by toll-like receptor 8 requires coordinated processing by RNase T2 and RNase 2. *Immunity*, **52**, 591–605 e596.
 - 30) Berouti, M., Lammens, K., Heiss, M., Hansbauer, L., Bauernfried, S., Stockl, J., Pinci, F., Piseddu, I., Greulich, W., Wang, M., et al. (2024) Lysosomal endonuclease RNase T2 and PLD exonucleases cooperatively generate RNA ligands for TLR7 activation. *Immunity*, **57**, 1482–1496 e1488.
 - 31) Hornung, V., Rothenfusser, S., Britsch, S., Krug, A., Jahrsdorfer, B., Giese, T., Endres, S., & Hartmann, G. (2002) Quantitative expression of toll-like receptor 1–10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J. Immunol.*, **168**, 4531–4537.
 - 32) Diebold, S.S., Kaisho, T., Hemmi, H., Akira, S., & Reis e Sousa, C. (2004) Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*, **303**, 1529–1531.
 - 33) Lund, J.M., Alexopoulou, L., Sato, A., Karow, M., Adams, N.C., Gale, N.W., Iwasaki, A., & Flavell, R.A. (2004) Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5598–5603.
 - 34) Wang, J.P., Bowen, G.N., Padden, C., Cerny, A., Finberg, R.W., Newburger, P.E., & Kurt-Jones, E.A. (2008) Toll-like

- receptor-mediated activation of neutrophils by influenza A virus. *Blood*, **112**, 2028–2034.
- 35) Laurent, P., Yang, C., Rendeiro, A.F., Nilsson-Payant, B.E., Carrau, L., Chandar, V., Bram, Y., tenOever, B.R., Elemento, O., Ivashkiv, L.B., et al. (2022) Sensing of SARS-CoV-2 by pDCs and their subsequent production of IFN-I contribute to macrophage-induced cytokine storm during COVID-19. *Sci. Immunol.*, **7**, eadd4906.
 - 36) Swiecki, M. & Colonna, M. (2015) The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 471–485.
 - 37) Reizis, B. (2019) Plasmacytoid dendritic cells: Development, regulation, and function. *Immunity*, **50**, 37–50.
 - 38) van der Made, C.I., Simons, A., Schuurs-Hoeijmakers, J., van den Heuvel, G., Mantere, T., Kersten, S., van Deuren, R.C., Steehouwer, M., van Reijmersdal, S.V., Jaeger, M., et al. (2020) Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*, **324**, 663–673.
 - 39) Asano, T., Boisson, B., Onodi, F., Matuozzo, D., Moncada-Velez, M., Maglorius Renkilaraj, M.R.L., Zhang, P., Meertens, L., Bolze, A., Materna, M., et al.; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group. (2021) X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.*, **6**, eabl4348.
 - 40) Negishi, H., Endo, N., Nakajima, Y., Nishiyama, T., Tabunoki, Y., Nishio, J., Koshiba, R., Matsuda, A., Matsuki, K., Okamura, T., et al. (2019) Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 23653–23661.
 - 41) Li, X.D. & Chen, Z.J. (2012) Sequence specific detection of bacterial 23S ribosomal RNA by TLR13. *eLife*, **1**, e00102.
 - 42) Oldenburg, M., Kruger, A., Ferstl, R., Kaufmann, A., Nees, G., Sigmund, A., Bathke, B., Lauterbach, H., Suter, M., Dreher, S., et al. (2012) TLR13 recognizes bacterial 23S rRNA devoid of erythromycin resistance-forming modification. *Science*, **337**, 1111–1115.
 - 43) Song, W., Wang, J., Han, Z., Zhang, Y., Zhang, H., Wang, W., Chang, J., Xia, B., Fan, S., Zhang, D., et al. (2015) Structural basis for specific recognition of single-stranded RNA by Toll-like receptor 13. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **22**, 782–787.
 - 44) Hasan, U., Chaffois, C., Gaillard, C., Saulnier, V., Merck, E., Tancredi, S., Guiet, C., Briere, F., Vlach, J., Lebecque, S., et al. (2005) Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. *J. Immunol.*, **174**, 2942–2950.
 - 45) Lee, S.M., Kok, K.H., Jaume, M., Cheung, T.K., Yip, T.F., Lai, J.C., Guan, Y., Webster, R.G., Jin, D.Y., & Peiris, J.S. (2014) Toll-like receptor 10 is involved in induction of innate immune responses to influenza virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 3793–3798.
 - 46) Lee, S.M., Yip, T.F., Yan, S., Jin, D.Y., Wei, H.L., Guo, R.T., & Peiris, J.S.M. (2018) Recognition of double-stranded RNA and regulation of interferon pathway by toll-like receptor 10. *Front. Immunol.*, **9**, 516.
 - 47) Henrick, B.M., Yao, X.D., Zahoor, M.A., Abimiku, A., Osawe, S., & Rosenthal, K.L. (2019) TLR10 senses HIV-1 proteins and significantly enhances HIV-1 infection. *Front. Immunol.*, **10**, 482.
 - 48) Gitlin, L., Barchet, W., Gilfillan, S., Cella, M., Beutler, B., Flavell, R.A., Diamond, M.S., & Colonna, M. (2006) Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: Polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 8459–8464.
 - 49) Kato, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Matsui, K., Uematsu, S., Jung, A., Kawai, T., Ishii, K.J., et al. (2006) Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, **441**, 101–105.
 - 50) Baum, A., Sachidanandam, R., & Garcia-Sastre, A. (2010) Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 16303–16308.
 - 51) Weber, M., Gawanbacht, A., Habjan, M., Rang, A., Borner, C., Schmidt, A.M., Veitinger, S., Jacob, R., Devignot, S., Kochs, G., et al. (2013) Incoming RNA virus nucleocapsids containing a 5'-triphosphorylated genome activate RIG-I and antiviral signaling. *Cell Host Microbe*, **13**, 336–346.
 - 52) Liu, G., Park, H.S., Pyo, H.M., Liu, Q., & Zhou, Y. (2015) Influenza A virus panhandle structure is directly involved in RIG-I activation and interferon induction. *J. Virol.*, **89**, 6067–6079.
 - 53) Te Velthuis, A.J.W., Long, J.C., Bauer, D.L.V., Fan, R.L.Y., Yen, H.L., Sharps, J., Siegers, J.Y., Killip, M.J., French, H., Oliva-Martin, M.J., et al. (2018) Mini viral RNAs act as innate immune agonists during influenza virus infection. *Nat. Microbiol.*, **3**, 1234–1242.
 - 54) Loo, Y.M., Fornek, J., Crochet, N., Bajwa, G., Perwitasari, O., Martinez-Sobrido, L., Akira, S., Gill, M.A., Garcia-Sastre, A., Katze, M.G., et al. (2008) Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity. *J. Virol.*, **82**, 335–345.
 - 55) Malathi, K., Dong, B., Gale, M. Jr., & Silverman, R.H. (2007) Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature*, **448**, 816–819.
 - 56) Marq, J.B., Hausmann, S., Veillard, N., Kolakofsky, D., & Garcin, D. (2011) Short double-stranded RNAs with an overhanging 5' ppp-nucleotide, as found in arenavirus genomes, act as RIG-I decoys. *J. Biol. Chem.*, **286**, 6108–6116.
 - 57) Sikora, D., Rocheleau, L., Brown, E.G., & Pelchat, M. (2014) Deep sequencing reveals the eight facets of the influenza A/HongKong/1/1968 (H3N2) virus cap-snatching process. *Sci. Rep.*, **4**, 6181.
 - 58) Koppstein, D., Ashour, J., & Bartel, D.P. (2015) Sequencing the cap-snatching repertoire of H1N1 influenza provides insight into the mechanism of viral transcription initiation. *Nucleic Acids Res.*, **43**, 5052–5064.
 - 59) Daffis, S., Szretter, K.J., Schriewer, J., Li, J., Youn, S., Errett, J., Lin, T.Y., Schneller, S., Zust, R., Dong, H., et al. (2010) 2'-O methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members. *Nature*, **468**, 452–456.
 - 60) Tsukamoto, Y., Hiono, T., Yamada, S., Matsuno, K., Faist, A., Claff, T., Hou, J., Namasivayam, V., Vom Hemdt, A., Sugimoto, S., et al. (2023) Inhibition of cellular RNA methyltransferase abrogates influenza virus capping and replication. *Science*, **379**, 586–591.
 - 61) Ahmad, S., Mu, X., Yang, F., Greenwald, E., Park, J.W., Jacob, E., Zhang, C.Z., & Hur, S. (2018) Breaching self-tolerance to alu duplex RNA underlies MDA5-mediated inflammation. *Cell*, **172**, 797–810.e13.
 - 62) Eisenberg, E. & Levanon, E.Y. (2018) A-to-I RNA editing—Immune protector and transcriptome diversifier. *Nat. Rev. Genet.*, **19**, 473–490.
 - 63) Nakahama, T. & Kawahara, Y. (2021) Deciphering the biological significance of ADAR1-Z-RNA interactions. *Int. J. Mol.*

- Sci.*, **22**, 11435.
- 64) Karki, R. & Kanneganti, T.D. (2023) ADAR1 and ZBP1 in innate immunity, cell death, and disease. *Trends Immunol.*, **44**, 201–216.
 - 65) Liddicoat, B.J., Piskol, R., Chalk, A.M., Ramaswami, G., Higuchi, M., Hartner, J.C., Li, J.B., Seeburg, P.H., & Walkley, C.R. (2015) RNA editing by ADAR1 prevents MDA5 sensing of endogenous dsRNA as nonself. *Science*, **349**, 1115–1120.
 - 66) Pestal, K., Funk, C.C., Snyder, J.M., Price, N.D., Treuting, P.M., & Stetson, D.B. (2015) Isoforms of RNA-editing enzyme ADAR1 independently control nucleic acid sensor MDA5-driven autoimmunity and multi-organ development. *Immunity*, **43**, 933–944.
 - 67) Chung, H., Calis, J.J.A., Wu, X., Sun, T., Yu, Y., Sarbanes, S.L., Dao Thi, V.L., Shilvock, A.R., Hoffmann, H.H., Rosenberg, B.R., et al. (2018) Human ADAR1 prevents endogenous RNA from triggering translational shutdown. *Cell*, **172**, 811–824.e14.
 - 68) Kim, J.I., Nakahama, T., Yamasaki, R., Costa Cruz, P.H., Vongpipatana, T., Inoue, M., Kanou, N., Xing, Y., Todo, H., Shibuya, T., et al. (2021) RNA editing at a limited number of sites is sufficient to prevent MDA5 activation in the mouse brain. *PLoS Genet.*, **17**, e1009516.
 - 69) Chalk, A.M., Taylor, S., Heraud-Farlow, J.E., & Walkley, C.R. (2019) The majority of A-to-I RNA editing is not required for mammalian homeostasis. *Genome Biol.*, **20**, 268.
 - 70) Costa Cruz, P.H., Kato, Y., Nakahama, T., Shibuya, T., & Kawahara, Y. (2020) A comparative analysis of ADAR mutant mice reveals site-specific regulation of RNA editing. *RNA*, **26**, 454–469.
 - 71) Maurano, M., Snyder, J.M., Connelly, C., Henao-Mejia, J., Sidrauski, C., & Stetson, D.B. (2021) Protein kinase R and the integrated stress response drive immunopathology caused by mutations in the RNA deaminase ADAR1. *Immunity*, **54**, 1948–1960 e1945.
 - 72) Tang, Q., Rigby, R.E., Young, G.R., Hvidt, A.K., Davis, T., Tan, T.K., Bridgeman, A., Townsend, A.R., Kassiotis, G., & Rehwinkel, J. (2021) Adenosine-to-inosine editing of endogenous Z-form RNA by the deaminase ADAR1 prevents spontaneous MAVS-dependent type I interferon responses. *Immunity*, **54**, 1961–1975 e1965.
 - 73) Nakahama, T., Kato, Y., Shibuya, T., Inoue, M., Kim, J.I., Vongpipatana, T., Todo, H., Xing, Y., & Kawahara, Y. (2021) Mutations in the adenosine deaminase ADAR1 that prevent endogenous Z-RNA binding induce Aicardi-Goutieres-syndrome-like encephalopathy. *Immunity*, **54**, 1976–1988.e7.
 - 74) Ishii, K.J., Kawagoe, T., Koyama, S., Matsui, K., Kumar, H., Kawai, T., Uematsu, S., Takeuchi, O., Takeshita, F., Coban, C., et al. (2008) TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature*, **451**, 725–729.
 - 75) Thapa, R.J., Ingram, J.P., Ragan, K.B., Nogusa, S., Boyd, D.F., Benitez, A.A., Sridharan, H., Kosoff, R., Shubina, M., Landsteiner, V.J., et al. (2016) DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death. *Cell Host Microbe*, **20**, 674–681.
 - 76) Jiao, H., Wachsmuth, L., Kumari, S., Schwarzer, R., Lin, J., Eren, R.O., Fisher, A., Lane, R., Young, G.R., Kassiotis, G., et al. (2020) Z-nucleic-acid sensing triggers ZBP1-dependent necroptosis and inflammation. *Nature*, **580**, 391–395.
 - 77) Kuriakose, T., Man, S.M., Malireddi, R.K., Karki, R., Kesavardhana, S., Place, D.E., Neale, G., Vogel, P., & Kanneganti, T.D. (2016) ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways. *Sci. Immunol.*, **1**, aag2045.
 - 78) Jiao, H., Wachsmuth, L., Wolf, S., Lohmann, J., Nagata, M., Kaya, G.G., Oikonomou, N., Kondylis, V., Rogg, M., Diebold, M., et al. (2022) ADAR1 averts fatal type I interferon induction by ZBP1. *Nature*, **607**, 776–783.
 - 79) de Reuver, R., Verdonck, S., Dierick, E., Nemegeer, J., Hessmann, E., Ahmad, S., Jans, M., Blancke, G., Van Nieuwerburgh, F., Botzki, A., et al. (2022) ADAR1 prevents autoinflammation by suppressing spontaneous ZBP1 activation. *Nature*, **607**, 784–789.
 - 80) Karki, R., Sundaram, B., Sharma, B.R., Lee, S., Malireddi, R.K.S., Nguyen, L.N., Christgen, S., Zheng, M., Wang, Y., Samir, P., et al. (2021) ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis. *Cell Rep.*, **37**, 109858.
 - 81) Hubbard, N.W., Ames, J.M., Maurano, M., Chu, L.H., Somfleth, K.Y., Gokhale, N.S., Werner, M., Snyder, J.M., Lichauco, K., Savan, R., et al. (2022) ADAR1 mutation causes ZBP1-dependent immunopathology. *Nature*, **607**, 769–775.
 - 82) Boccaletto, P., Stefaniak, F., Ray, A., Cappannini, A., Mukherjee, S., Purta, E., Kurkowska, M., Shirvanizadeh, N., Deste-fanis, E., Groza, P., et al. (2022) MODOMICS: A database of RNA modification pathways. 2021 update. *Nucleic Acids Res.*, **50**(D1), D231–D235.
 - 83) Roundtree, I.A., Evans, M.E., Pan, T., & He, C. (2017) Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell*, **169**, 1187–1200.
 - 84) Zou, Z. & He, C. (2024) The YTHDF proteins display distinct cellular functions on m(6)A-modified RNA. *Trends Biochem. Sci.*, **49**, 611–621.
 - 85) Wang, X., Lu, Z., Gomez, A., Hon, G.C., Yue, Y., Han, D., Fu, Y., Parisien, M., Dai, Q., Jia, G., et al. (2014) N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature*, **505**, 117–120.
 - 86) Wang, X., Zhao, B.S., Roundtree, I.A., Lu, Z., Han, D., Ma, H., Weng, X., Chen, K., Shi, H., & He, C. (2015) N(6)-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency. *Cell*, **161**, 1388–1399.
 - 87) Shi, H., Wang, X., Lu, Z., Zhao, B.S., Ma, H., Hsu, P.J., Liu, C., & He, C. (2017) YTHDF3 facilitates translation and decay of N(6)-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res.*, **27**, 315–328.
 - 88) Kontur, C., Jeong, M., Cifuentes, D., & Giraldez, A.J. (2020) Ythdf m(6)A readers function redundantly during zebrafish development. *Cell Rep.*, **33**, 108598.
 - 89) Lasman, L., Krupalnik, V., Viukov, S., Mor, N., Aguilera-Castrejon, A., Schneir, D., Bayerl, J., Mizrahi, O., Peles, S., Tawil, S., et al. (2020) Context-dependent functional compensation between Ythdf m(6)A reader proteins. *Genes Dev.*, **34**, 1373–1391.
 - 90) Zaccara, S. & Jaffrey, S.R. (2020) A unified model for the function of YTHDF proteins in regulating m(6)A-modified mRNA. *Cell*, **181**, 1582–1595.e18.
 - 91) Xiao, W., Adhikari, S., Dahal, U., Chen, Y.S., Hao, Y.J., Sun, B.F., Sun, H.Y., Li, A., Ping, X.L., Lai, W.Y., et al. (2016) Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing. *Mol. Cell*, **61**, 507–519.
 - 92) Roundtree, I.A., Luo, G.Z., Zhang, Z., Wang, X., Zhou, T., Cui, Y., Sha, J., Huang, X., Guerrero, L., Xie, P., et al. (2017) YTHDC1 mediates nuclear export of N(6)-methyladenosine methylated mRNAs. *eLife*, **6**, e31311.

- 93) Wei, J., Yu, X., Yang, L., Liu, X., Gao, B., Huang, B., Dou, X., Liu, J., Zou, Z., Cui, X.L., et al. (2022) FTO mediates LINE1 m(6)A demethylation and chromatin regulation in mESCs and mouse development. *Science*, **376**, 968–973.
- 94) Liu, N., Dai, Q., Zheng, G., He, C., Parisien, M., & Pan, T. (2015) N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature*, **518**, 560–564.
- 95) Wu, B., Su, S., Patil, D.P., Liu, H., Gan, J., Jaffrey, S.R., & Ma, J. (2018) Molecular basis for the specific and multivalent recognitions of RNA substrates by human hnRNP A2/B1. *Nat. Commun.*, **9**, 420.
- 96) Sun, L., Fazal, F.M., Li, P., Broughton, J.P., Lee, B., Tang, L., Huang, W., Kool, E.T., Chang, H.Y., & Zhang, Q.C. (2019) RNA structure maps across mammalian cellular compartments. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 322–330.
- 97) Rubio, R.M., Depledge, D.P., Bianco, C., Thompson, L., & Mohr, I. (2018) RNA m(6) A modification enzymes shape innate responses to DNA by regulating interferon beta. *Genes Dev.*, **32**, 1472–1484.
- 98) Winkler, R., Gillis, E., Lasman, L., Safra, M., Geula, S., Soyris, C., Nachshon, A., Tai-Schmiedel, J., Friedman, N., Le-Trilling, V.T.K., et al. (2019) m(6)A modification controls the innate immune response to infection by targeting type I interferons. *Nat. Immunol.*, **20**, 173–182.
- 99) Zheng, Q., Hou, J., Zhou, Y., Li, Z., & Cao, X. (2017) The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m(6)A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus. *Nat. Immunol.*, **18**, 1094–1103.
- 100) Wang, L., Wen, M., & Cao, X. (2019) Nuclear hnRNPA2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses. *Science*, **365**, eaav0758.
- 101) Liu, Y., You, Y., Lu, Z., Yang, J., Li, P., Liu, L., Xu, H., Niu, Y., & Cao, X. (2019) N (6)-methyladenosine RNA modification-mediated cellular metabolism rewiring inhibits viral replication. *Science*, **365**, 1171–1176.
- 102) Kim, G.W. & Siddiqui, A. (2021) Hepatitis B virus X protein recruits methyltransferases to affect cotranscriptional N6-methyladenosine modification of viral/host RNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2019455118.
- 103) Qiu, W., Zhang, Q., Zhang, R., Lu, Y., Wang, X., Tian, H., Yang, Y., Gu, Z., Gao, Y., Yang, X., et al. (2021) N(6)-methyladenosine RNA modification suppresses antiviral innate sensing pathways via reshaping double-stranded RNA. *Nat. Commun.*, **12**, 1582.
- 104) Zhang, X., Hao, H., Ma, L., Zhang, Y., Hu, X., Chen, Z., Liu, D., Yuan, J., Hu, Z., & Guan, W. (2021) Methyltransferase-like 3 modulates severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 RNA N6-methyladenosine modification and replication. *MBio*, **12**, e0106721.
- 105) Sacco, M.T., Bland, K.M., & Horner, S.M. (2022) WTAP targets the METTL3 m(6)A-methyltransferase complex to cytoplasmic hepatitis C virus RNA to regulate infection. *J. Virol.*, **96**, e0099722.
- 106) Lopez-Denman, A.J. & Mackenzie, J.M. (2017) The Importance of the nucleus during flavivirus replication. *Viruses*, **9**, 14.
- 107) Kim, G.W., Imam, H., Khan, M., & Siddiqui, A. (2020) N(6)-Methyladenosine modification of hepatitis B and C viral RNAs attenuates host innate immunity via RIG-I signaling. *J. Biol. Chem.*, **295**, 13123–13133.
- 108) Li, N., Hui, H., Bray, B., Gonzalez, G.M., Zeller, M., Anderson, K.G., Knight, R., Smith, D., Wang, Y., Carlin, A.F., et al. (2021) METTL3 regulates viral m6A RNA modification and host cell innate immune responses during SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep.*, **35**, 109091.
- 109) Lu, M., Xue, M., Wang, H.T., Kairis, E.L., Ahmad, S., Wei, J., Zhang, Z., Liu, Q., Zhang, Y., Gao, Y., et al. (2021) Non-segmented negative-sense RNA viruses utilize N(6)-methyladenosine (m(6)A) as a common strategy to evade host innate immunity. *J. Virol.*, **95**, e01939-20.
- 110) Xue, M., Zhang, Y., Wang, H., Kairis, E.L., Lu, M., Ahmad, S., Attia, Z., Harder, O., Zhang, Z., Wei, J., et al. (2021) Viral RNA N6-methyladenosine modification modulates both innate and adaptive immune responses of human respiratory syncytial virus. *PLoS Pathog.*, **17**, e1010142.
- 111) Chelmicki, T., Roger, E., Teissandier, A., Dura, M., Bonneville, L., Rucli, S., Dossin, F., Fouassier, C., Lameiras, S., & Bourc'his, D. (2021) m(6)A RNA methylation regulates the fate of endogenous retroviruses. *Nature*, **591**, 312–316.
- 112) Gao, Y., Vasic, R., Song, Y., Teng, R., Liu, C., Gbyli, R., Biancon, G., Nelakanti, R., Lobben, K., Kudo, E., et al. (2020) m(6)A modification prevents formation of endogenous double-stranded RNAs and deleterious innate immune responses during hematopoietic development. *Immunity*, **52**, 1007–1021 e1008.
- 113) Jeck, W.R., Sorrentino, J.A., Wang, K., Slevin, M.K., Burd, C.E., Liu, J., Marzluff, W.F., & Sharpless, N.E. (2013) Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, **19**, 141–157.
- 114) Salzman, J., Chen, R.E., Olsen, M.N., Wang, P.L., & Brown, P.O. (2013) Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet.*, **9**, e1003777.
- 115) Rybak-Wolf, A., Stottmeister, C., Glazar, P., Jens, M., Pino, N., Giusti, S., Hanan, M., Behm, M., Bartok, O., Ashwal-Fluss, R., et al. (2015) Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed. *Mol. Cell*, **58**, 870–885.
- 116) Alhasan, A.A., Izuogu, O.G., Al-Balool, H.H., Steyn, J.S., Evans, A., Colzani, M., Ghevaert, C., Mountford, J.C., Marena, L., Elliott, D.J., et al. (2016) Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation. *Blood*, **127**, e1–e11.
- 117) Chen, Y.G., Chen, R., Ahmad, S., Verma, R., Kasturi, S.P., Amaya, L., Broughton, J.P., Kim, J., Cadena, C., Pulendran, B., et al. (2019) N6-methyladenosine modification controls circular RNA immunity. *Mol. Cell*, **76**, 96–109 e109.
- 118) Chen, Y.G., Kim, M.V., Chen, X., Batista, P.J., Aoyama, S., Wilusz, J.E., Iwasaki, A., & Chang, H.Y. (2017) Sensing self and foreign circular RNAs by intron identity. *Mol. Cell*, **67**, 228–238.e5.
- 119) Borowski, L.S., Dziembowski, A., Hejnowicz, M.S., Stepień, P.P., & Szczesny, R.J. (2013) Human mitochondrial RNA decay mediated by PNase-hSuv3 complex takes place in distinct foci. *Nucleic Acids Res.*, **41**, 1223–1240.
- 120) Dhir, A., Dhir, S., Borowski, L.S., Jimenez, L., Teitell, M., Rotig, A., Crow, Y.J., Rice, G.I., Duffy, D., Tamby, C., et al. (2018) Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans. *Nature*, **560**, 238–242.
- 121) Yang, K., Huang, R., Fujihira, H., Suzuki, T., & Yan, N. (2018) N-glycanase NGLY1 regulates mitochondrial homeostasis and inflammation through NRF1. *J. Exp. Med.*, **215**, 2600–2616.
- 122) Uehata, T. & Takeuchi, O. (2021) Post-transcriptional regulation of immunological responses by Regnase-1-related RNases.

- Int. Immunol.*, **33**, 859–865.
- 123) Mino, T., Murakawa, Y., Fukao, A., Vandenbon, A., Wessels, H.H., Ori, D., Uehata, T., Tartey, S., Akira, S., Suzuki, Y., et al. (2015) Regnase-1 and roquin regulate a common element in inflammatory mRNAs by spatiotemporally distinct mechanisms. *Cell*, **161**, 1058–1073.
- 124) Tse, K.M., Vandenbon, A., Cui, X., Mino, T., Uehata, T., Yasuda, K., Sato, A., Tsujimura, T., Hia, F., Yoshinaga, M., et al. (2022) Enhancement of Regnase-1 expression with stem loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. *Sci. Transl. Med.*, **14**, eabo2137.
- 125) Uehata, T., Yamada, S., Ori, D., Vandenbon, A., Giladi, A., Jelinski, A., Murakawa, Y., Watanabe, H., Takeuchi, K., Toratani, K., et al. (2024) Regulation of lymphoid-myeloid lineage bias through regnase-1/3-mediated control of Nfkbiz. *Blood*, **143**, 243–257.

著者寸描

●植畑 拓也 (うへはた たくや)

京都大学大学院医学研究科 医化学分野 准教授. 医学博士 (2013年).

■略歴 2004年大阪大学医学部医学科卒業, 04~09年大阪府立急性期・総合医療センター勤務. 09~13年大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学. 13年同大学医学博士取得. 14~16年ニューヨーク大学スカボール研究所ポストドクトラルフェロー (15年~HFSPフェロー). 16年京都大学ウイルス・再生医科学研究所感染防御分野特定助教. 19年同大学院医学研究科医化学分野助教. 24年より同大学院医学研究科分子生体統御学講座医化学分野准教授.

■研究テーマと抱負 RNA制御を介した新たな免疫活性化制御機構の解明.

■ウェブサイト <https://mc.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>

■趣味 釣り.