

RIG-I様受容体による自己・非自己RNAの認識と抗ウイルス応答

加藤 一希

自然免疫応答はウイルスや細菌が体内に侵入した際に起こる最初の免疫反応であり、宿主細胞の内外に発現する受容体がセンサーとして働き、病原体由来の分子（タンパク質や核酸など）を認識することで免疫応答を誘導する。細胞質においては、RIG-I様受容体（RLR）と呼ばれる核酸センサーがウイルス由来のRNAを認識する。細胞質にはメッセンジャーRNA（mRNA）やノンコーディングRNA（ncRNA）などの自己核酸も存在するため、RLRは自己と非自己のRNAを厳密に区別し、ウイルス感染状態の細胞においてのみ、免疫応答を誘導しなくてはならない。本稿では、RLRが自己RNAと非自己のウイルスRNAを見分けるメカニズムを詳述する。

1. はじめに

自然免疫応答はウイルスや細菌が体内に侵入した際の最初の免疫反応であり、宿主細胞の内外に発現する受容体がセンサーとして働き、病原体由来の分子（タンパク質や核酸など）を認識することでサイトカインや炎症応答を誘導する。細胞内においては、RIG-I様受容体（RLR）と呼ばれる核酸センサーが存在し、インフルエンザウイルスやコロナウイルスといったウイルス由来のRNAを認識する。これまでに細胞質でウイルスRNAを認識するRLRとして、RIG-I、MDA5、LGP2の3種類が同定されている。RIG-IとMDA5は共通して、N末端のシグナル伝達CARDドメインとRNAヘリカーゼドメインを持つ。RIG-IとMDA5はウイルス非感染状態では単量体として不活性型をとる。RIG-IとMDA5はRNAヘリカーゼドメインを介してウイルスRNAを認識するとRNA上に規則正しく並ぶことで多量体化し、RNAフィラメントを形成してCARDドメインを介して下流のアダプター分子MAVSのオリゴマー化（MAVSフィラメント）を誘導する（図1）。するとMAVSフィラメントを足

場としてTBK1キナーゼが転写因子IRF3をリン酸化し、活性化されたIRF3がI型インターフェロンの産生を誘導し、宿主は抗ウイルス状態を獲得する。RLRによる抗ウイルス応答はウイルス感染時においてのみ惹起されなくてはならない。そのためにRLRはmRNAやncRNAなどの自己核酸と非自己核酸のウイルスRNAを厳密に区別しており、またシグナル伝達経路においても複数の制御機構が存在する。

2. RLRによるウイルスRNAの認識と免疫応答

ウイルスRNAは二本鎖構造や非キャップ型の5'-三リン酸構造のような特徴的な構造を持ち、RLRはこれらの

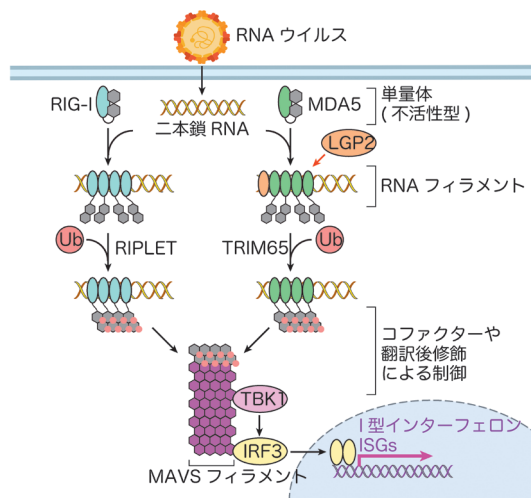


図1 RLRによる抗ウイルス応答
Ub：ユビキチン。

東京科学大学統合研究院免疫機構学研究ユニット（〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 3号館9階）

Self vs non-self discrimination by RIG-I like receptors in the anti-viral immune response

Kazuki Kato (Institute of Science Tokyo, Institute of Integrated Research, Mechanistic Immunology Research Unit, 1-5-45 Yushima building3, 9th floor, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2024.960838

© 2024 公益社団法人日本生化学会

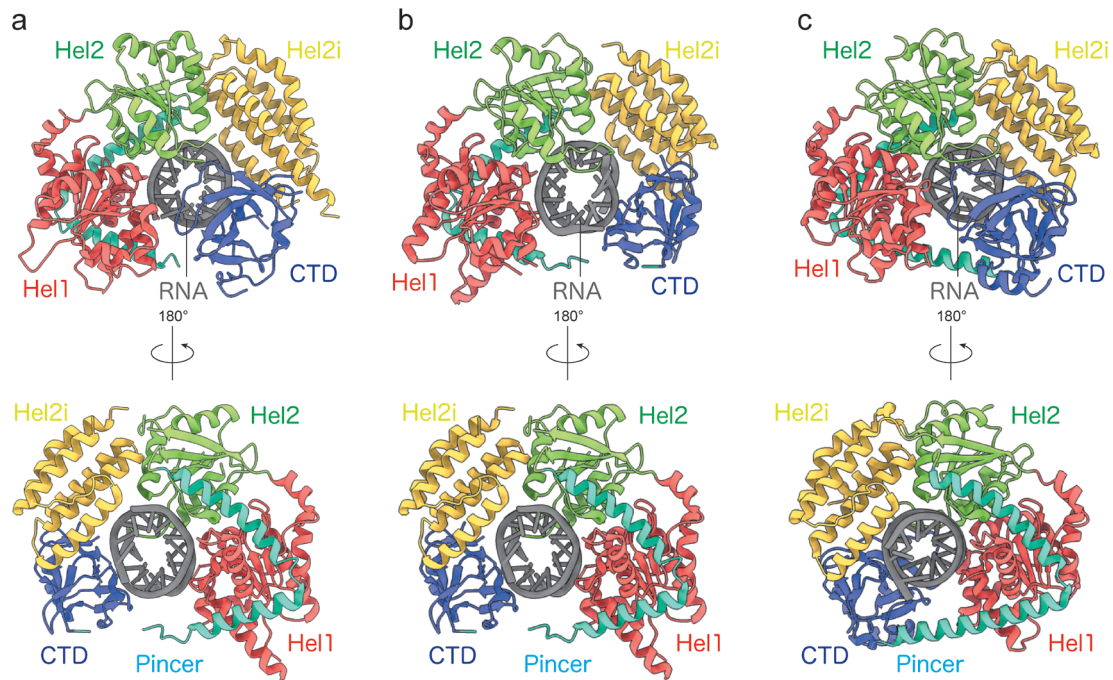


図2 RLRによるウイルスRNAの認識
 (a)ヒト由来RIG-Iの結晶構造 (PDB 5E3H). (b)ヒト由来MDA5の結晶構造 (PDB 4GL2). (c)ニワトリ由来LGP2の結晶構造 (PDB 5JB2).

分子構造を特異的に認識することで、「非自己」ウイルスRNAと「自己」RNAを区別している。RIG-IはRNAヘリカーゼドメインを介して、5'-三リン酸構造と短い二本鎖RNA (dsRNA) のらせん構造を特異的に認識する。するとRNAヘリカーゼドメインのATP加水分解活性によって、ウイルスRNA上に規則正しく配列し、フィラメントと呼ばれる凝集体を形成する。ほとんどの自己mRNAは5'末端にキャップ構造を持つため、RIG-Iによって認識されない。またシュドウリジル化やN1-メチルアデノシン修飾などのRNA塩基修飾も、RIG-IがdsRNAを認識するのを阻害することが示されている¹⁻⁴⁾。RIG-Iが40~60bp程度の長さの短いdsRNAによって活性化されるのに対して、MDA5はより長いdsRNA (500~1000bp) を認識する⁵⁾。MDA5はcooperativeな結合様式によって複数のMDA5分子がウイルスRNAに同時に結合する^{6,7)}。これにより長い二本鎖構造を持つウイルスRNAと短いヘアピン構造を持つ自己RNA等を区別している。

3. RLR-RNA複合体の立体構造

これまでにRLRの結晶構造、ならびにクライオ電子顕微鏡構造が複数報告されている。RLRのRNAヘリカーゼドメインはさらに細かく複数のサブドメイン [Hel1, Hel2, Hel2iドメイン, および, C末端ドメイン (CTD)] に分けられる (図2)。Hel2とCTDはV字形のヘリックス構造, Pincerによってつながれる。RLRのRNAヘリカーゼドメインはdsRNAに沿ってリング構造を形成し、ウイルスRNAの二本鎖構造を認識する。さらにRIG-I (図2a), お

よびLGP2 (図2c) はCTDのループによってdsRNAの5'末端のリン酸基を認識する。MDA5ではCTDの構造変化が起こりRNAの末端を認識しない代わりに、Hel2ドメインのループがdsRNAの主溝を認識する (図2b)。これらの構造的な違いは、RIG-IやLGP2がウイルスRNAの末端構造を特異的に認識するのに対し、MDA5は長いdsRNAのステム領域を認識することと一致する。さらに近年、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析によって、RIG-IやMDA5とdsRNA複合体のフィラメント構造が明らかとなった。複数のRIG-IやMDA5分子がdsRNA上にHead-to-Tailの様式で規則正しく配向する。このようなRIG-I/MDA5のdsRNA依存的な局所濃度の増加によって、シグナル伝達ドメインであるCARDドメインの四量体化が促進される。

4. RLRの階層的な制御機構

さらに近年の研究によって、RIG-I, MDA5による免疫活性化は、RNA修飾や翻訳後修飾、そして複数のコファクタータンパク質によって階層的に、そしてより厳密に制御されていることが明らかとなってきている^{8,9)}。たとえば、ウイルス感染状態においては、ncRNAであるY-RNAや7SL RNAはRNAポリメラーゼIIIによって非キャップ型のRNAとして転写され、RIG-Iのリガンドとして免疫応答を惹起する^{10,11)}。ウイルス非感染の定常状態においては、自己RNAの5'末端の三リン酸構造はDUSP11などの酵素によって脱リン酸化されることでRIG-Iによる認識を回避する。またSRPやTDP43タンパク質は自己RNAに直接結合して、RIG-Iによる認識を阻害する^{12,13)}。ヒトのレトロ

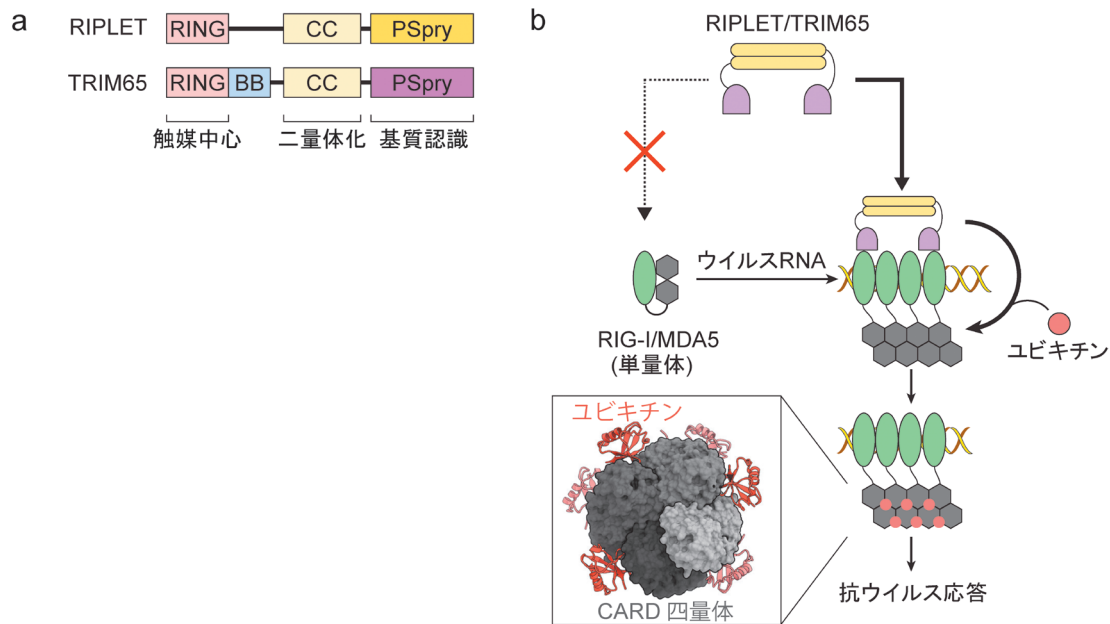


図3 RLRとE3ユビキチンリガーゼの複合体構造

(a) TRIMタンパク質のドメイン図。BB：B-boxドメイン，CC：コイルドコイルドメイン。(b) RIPLET/TRIM65によるRIG-I/MDA5のユビキチン化。RIPLET/TRIM65は単量体のRIG-I/MDA5には結合せず，ウイルスRNAに結合して多量体化したRIG-I/MDA5に結合し選択的にユビキチン化する。ユビキチンはCARDドメインに結合してその四量体構造を安定化して，下流に免疫応答のシグナルを伝達する。

トランスポゾンには *Alu* 配列と呼ばれる繰り返し塩基配列を持つ領域があり，この転写産物である *Alu* RNA は長い二本鎖構造を持つことからMDA5の基質となりうる。しかしながら脱アミド化酵素であるADAR1が *Alu* RNAのアデノシンをイノシンへと変換することで，dsRNAの構造の完全性（二本鎖の相補性）を失わせることで，自己RNAのMDA5による認識を回避している¹⁴。そのためヒトやマウスにおけるADAR1の欠損は，*Alu* RNAによるMDA5の異常な活性化とエカルディ・グティエール (Aicardi-Goutières) 症候群の発症をもたらす¹⁵⁻¹⁹。これらの研究は，自己RNAと非自己RNAを識別する上で，RNAの転写後修飾が重要であることを示している。

さらにRIG-IやMDA5によるRNA認識を促進するコファクタータンパク質が複数同定されている⁸。RLRであるLGP2は，シグナル伝達ドメインに必要なCARDドメインを持たずMAVSと直接相互作用しないため，単独ではシグナル伝達活性がない²⁰。LGP2は脳心筋炎ウイルス (EMCV)，メングウイルス，レオウイルスなどのある種のウイルスに対する免疫応答に必須であることが報告されている²¹。LGP2はMDA5とRNAの結合を促進し，I型インターフェロンの産生を促進すると考えられている²²。ほかにもRIG-IのRNA認識を促進するコファクタータンパク質として，RNAヘリカーゼDHX15²³，メチルトランスフェラーゼNSUN5²⁴，ジンクフィンガータンパク質ZC-CHC3²⁵などが同定されている。

さらに，RIG-IやMDA5による免疫応答は翻訳後修飾によっても制御される²⁶。特にK63結合型のユビキチン化がRIG-IやMDA5による免疫応答に必須であることが報告

されている。RIG-I，および，MDA5をユビキチン化する責任E3リガーゼとして，TRIM25²⁷，および，RIPLET²⁸が同定されている。RIPLETはRIG-Iを直接K63型ポリユビキチン化するのに加えて，RIG-I-RNAフィラメントをさらに多量体化させることでI型インターフェロンの産生を増強する²⁹。MDA5はTRIM65によってK63型ユビキチン化される³⁰。RIPLET，および，TRIM65はTRIMファミリーに属するE3ユビキチンリガーゼである。TRIMファミリーはRING型E3リガーゼで，ユビキチン化反応を触媒するRINGドメイン，B-boxドメイン，および，コイルドコイルドメインから構成される（図3a）。さらにいくつかのTRIMファミリーのC末端には基質認識ドメインが存在し，RIPLETやTRIM65においてはPSpryドメインがRIG-I/MDA5を認識する。RIPLET/TRIM65は不活性型の単量体RIG-I/MDA5には結合せず，RNAに結合したフィラメント様のRIG-I/MDA5に選択的に結合し，ユビキチン化を行う（図3b）^{29, 31}。RIPLET/TRIM65はK63結合型のポリユビキチン化を触媒し，K63型ポリユビキチンは前述のCARDドメインの四量体構造を安定化し，I型インターフェロンの産生を促進する。すなわちRIPLET/TRIM65はウイルス感染状態においてのみRIG-I/MDA5を特異的に認識することによって免疫応答を促進し，この機構によりウイルス非感染の定常状態において免疫応答が起こらないよう厳密に制御している。さらに詳細な生化学的解析によって，RIPLET/TRIM65はコイルドコイルドメインを介して二量体構造をとり，二価結合によってRNA結合型RIG-I/MDA5を特異的に認識していることが明らかとなった（図3b）³¹。クライオ電子顕微鏡を用いたRIPLET：RIG-I：

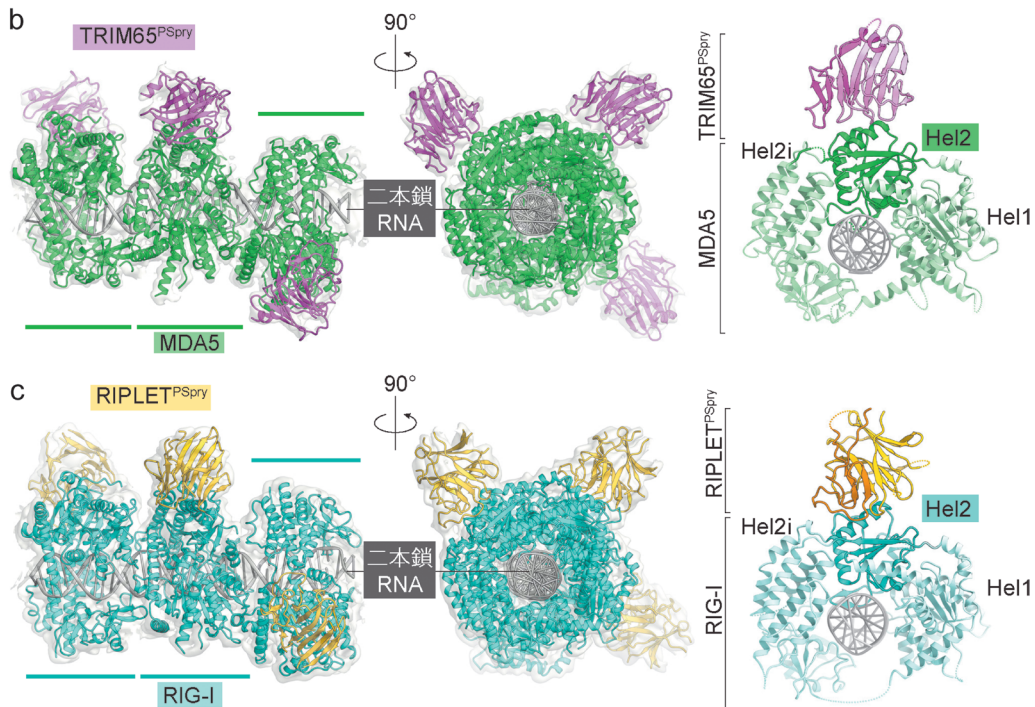


図4 RLRとE3ユビキチンリガーゼの複合体構造

(a) TRIM65 : MDA5 : 二本鎖RNA複合体のクライオ電子顕微鏡構造. (b) RIPLET : RIG-I : 二本鎖RNA複合体のクライオ電子顕微鏡構造.

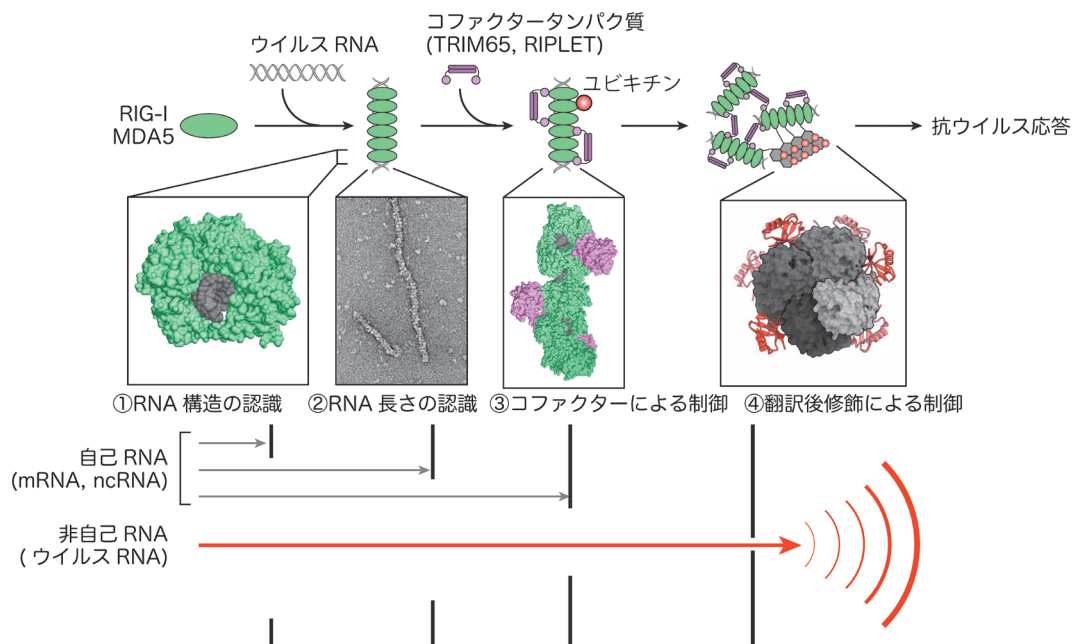


図5 抗ウイルス応答の厳密、かつ階層的な制御

RNA, および, TRIM65 : MDA5-RNA三者複合体の構造解析によって, RIPLET/TRIM65の基質認識PSpryドメインは個々のMDA5/RIG-I分子を認識し, RIG-I/MDA5-RNAフィラメントに巻きつくように結合していた(図4). RIPLET/TRIM65はともにRIG-I/MDA5のHel2ドメインに位置する二つのヘリックス構造を認識していた. MDA5とRIG-Iのアミノ酸配列の比較から, これら二つのヘリックスは異なるアミノ酸配列を持つことが明らかになった. これらの

ことからRIPLET/TRIM65はRIG-I/MDA5の同じHel2ドメインに結合するが, Hel2ドメインのアミノ酸配列の違いを区別することで, 各々のRNAヘリカーゼを特異的にユビキチン化することが明らかとなった. このように, RLRは複数の段階を経て活性化され, これらの過程は下流のシグナル伝達の異常な活性化をさらに制限するチェックポイントとして機能している(図5). そのため自己RNAは複数のチェックポイントを通過できず, ウイルスRNAのみ

が非自己RNAとして免疫応答を惹起できると考えられる。

RLRによる抗ウイルス応答は一過性で、ウイルス感染の後期には速やかに抑制されることが望ましい。RLRは抗ウイルス活性に寄与するI型インターフェロンだけでなく、複数のinterferon stimulated genes (ISGs)の転写を促進し、ISGsの中には、RLRの免疫応答を負に抑制するタンパク質も存在する。たとえばRIG-IとMDA5を活性化するK63結合のユビキチン化とは異なり、ほかの結合型(たとえばK48結合や直鎖)のユビキチン鎖は、分解を誘導することでシグナル伝達活性を負に制御することが報告されている。RNF122³²⁾, RNF123³³⁾, RNF125³⁴⁾, TRIM13³⁵⁾, TRIM40^{36, 37)}, CHIP³⁸⁾, LUBAC³⁹⁾など、さまざまなタンパク質がユビキチン鎖を結合し、RIG-IやMDA5をプロテアソームやオートファゴソームで分解すると提唱されている。ほかにもHsp70やHsp40のようなシャペロンタンパク質による品質管理機構もMDA5による免疫応答を負に制御することが報告されている⁴⁰⁾。ごく最近、ウイルスRNAと結合したRIG-Iは非膜型オルガネラであるストレス顆粒に内包され、その抗ウイルス活性が抑制されることが報告された⁴¹⁾。またlnc-Lsm3bと呼ばれる自己のlong ncRNAは、ウイルス感染の後期に発現し、RIG-Iに直接結合することでRIG-Iによる免疫応答を阻害する⁴²⁾。

5. おわりに

以上のようにRIG-I, MDA5による抗ウイルス免疫応答は、RIG-I/MDA5によるウイルスRNAの特異的な認識に加えて、RNA修飾、翻訳後修飾や複数のコファクタータンパク質によって階層的、かつ厳密に制御されている。MDA5やRIG-Iによる自己/非自己RNA認識機構の破綻は、I型インターフェロンの異常な産生に伴う自己免疫疾患を引き起こす。ヒトにおいてMDA5/RIG-Iの機能獲得型変異が報告されており、これらの変異体は自己RNAを誤って認識することで、過剰なI型インターフェロンの産生を引き起こし、シングルトン・メルテン (Singleton-Merten) 症候群、エカルディ・グティエール症候群の発症やI型糖尿病の発症リスクと関連する。

新型コロナウイルスのパンデミックによりmRNAワクチンの有用性・実用性が示され、RNAをモダリティとした創薬が加速している。RNA医薬はRLRを含む宿主の免疫受容体に認識される可能性があるため、それらの免疫応答を回避するようにデザインされる。たとえばmRNAワクチンの5'末端キャップ構造はRIG-Iによる免疫応答を制御する⁴³⁾。RNAポリメラーゼを用いて転写されたRNAはしばしば副産物として二本鎖構造を含む⁴⁴⁾。この二本鎖RNAはMDA5のリガンドとして認識されてしまうことから、mRNAワクチンの製造過程では二本鎖RNAは除去される。今後の研究によってRLRによる新たなRNA認識ルールが明らかになり、それらの知見はRNA創薬のデザインへと応用できるだろう。将来RNAワクチンやRNA医

薬を論理的、かつ適切にデザインすることによって、免疫応答を自由に制御することが可能になると期待される。

文 献

- 1) 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.
- 2) Uzri, D. & Gehrke, L. (2009) Nucleotide sequences and modifications that determine RIG-I/RNA binding and signaling activities. *J. Virol.*, **83**, 4174–4184.
- 3) Hornung, V., Ellegast, J., Kim, S., Brzózka, K., Jung, A., Kato, H., Poeck, H., Akira, S., Conzelmann, K.K., Schlee, M., et al. (2006) 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, **314**, 994–997.
- 4) Peisley, A., Wu, B., Yao, H., Walz, T., & Hur, S. (2013) RIG-I forms signaling-competent filaments in an ATP-dependent, ubiquitin-independent manner. *Mol. Cell*, **51**, 573–583.
- 5) Kato, H., Takeuchi, O., Mikamo-Satoh, E., Hirai, R., Kawai, T., Matsushita, K., Hiiragi, A., Dermody, T.S., Fujita, T., & Akira, S. (2008) Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *J. Exp. Med.*, **205**, 1601–1610.
- 6) Peisley, A., Lin, C., Wu, B., Orme-Johnson, M., Liu, M., Walz, T., & Hur, S. (2011) Cooperative assembly and dynamic disassembly of MDA5 filaments for viral dsRNA recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 21010–21015.
- 7) Wu, B., Peisley, A., Richards, C., Yao, H., Zeng, X., Lin, C., Chu, F., Walz, T., & Hur, S. (2013) Structural basis for dsRNA recognition, filament formation, and antiviral signal activation by MDA5. *Cell*, **152**, 276–289.
- 8) Onomoto, K., Onoguchi, K., & Yoneyama, M. (2021) Regulation of RIG-I-like receptor-mediated signaling: Interaction between host and viral factors. *Cell. Mol. Immunol.*, **18**, 539–555.
- 9) Rehwinkel, J. & Gack, M.U. (2020) RIG-I-like receptors: Their regulation and roles in RNA sensing. *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 537–551.
- 10) Vabret, N., Najburg, V., Solovyov, A., Gopal, R., McClain, C., Šulc, P., Balan, S., Rahou, Y., Beauclair, G., Chazal, M., et al. (2022) Y RNAs are conserved endogenous RIG-I ligands across RNA virus infection and are targeted by HIV-1. *iScience*, **25**, 104599.
- 11) Nabet, B.Y., Qiu, Y., Shabason, J.E., Wu, T.J., Yoon, T., Kim, B.C., Benci, J.L., DeMichele, A.M., Tchou, J., Marcotrigiano, J., et al. (2017) Exosome RNA unshielding couples stromal activation to pattern recognition receptor signaling in cancer. *Cell*, **170**, 352–366. e13.
- 12) Choi, J.H., Burke, J.M., Szymanik, K.H., Nepal, U., Battenhouse, A., Lau, J.T., Stark, A., Lam, V., & Sullivan, C.S. (2020) DUSP11-mediated control of 5'-triphosphate RNA regulates RIG-I sensitivity. *Genes Dev.*, **34**, 1697–1712.
- 13) Dunker, W., Ye, X., Zhao, Y., Liu, L., Richardson, A., & Karjilovich, J. (2021) TDP-43 prevents endogenous RNAs from triggering a lethal RIG-I-dependent interferon response. *Cell Rep.*, **35**, 108976.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Ishizuka, J.J., Manguso, R.T., Cheruiyot, C.K., Bi, K., Panda, A., Iracheta-Vellve, A., Miller, B.C., Du, P.P., Yates, K.B., Dubrot, J., et al. (2019) Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade. *Nature*, **565**, 43–48.
 - 17) Liddicoat, B.J., Piskol, R., Chalk, A.M., Ramaswami, G., Higuuchi, 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.
 - 18) Rice, G.I., Kasher, P.R., Forte, G.M., Mannion, N.M., Greenwood, S.M., Szykiewicz, M., Dickerson, J.E., Bhaskar, S.S., Zampini, M., Briggs, T.A., et al. (2012) Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat. Genet.*, **44**, 1243–1248.
 - 19) de Reuver, R. & Maelfait, J. (2023) Novel insights into double-stranded RNA-mediated immunopathology. *Nat. Rev. Immunol.*, **24**, 235–249.
 - 20) Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y.M., Gale, M. Jr., Akira, S., et al. (2005) Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J. Immunol.*, **175**, 2851–2858.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Patabhi, S., Knoll, M.L., Gale, M. Jr., & Loo, Y.-M. (2019) DHX15 is a coreceptor for RLR signaling that promotes antiviral defense against RNA virus infection. *J. Interferon Cytokine Res.*, **39**, 331–346.
 - 24) Sun, B., Zeng, H., Liang, J., Zhang, L., Hu, H., Wang, Q., Meng, W., Li, C., Ye, F., Wang, C., et al. (2020) NSUN5 facilitates viral RNA recognition by RIG-I receptor. *J. Immunol.*, **205**, 3408–3418.
 - 25) Lian, H., Zang, R., Wei, J., Ye, W., Hu, M.M., Chen, Y.D., Zhang, X.N., Guo, Y., Lei, C.Q., Yang, Q., et al. (2018) The zinc-finger protein ZCCHC3 binds RNA and facilitates viral RNA sensing and activation of the RIG-I-like receptors. *Immunity*, **49**, 438–448.e5.
 - 26) Jiang, X., Kinch, L.N., Brautigam, C.A., Chen, X., Du, F., Grishin, N.V., & Chen, Z.J. (2012) Ubiquitin-induced oligomerization of the RNA sensors RIG-I and MDA5 activates antiviral innate immune response. *Immunity*, **36**, 959–973.
 - 27) Gack, M.U., Shin, Y.C., Joo, C.H., Urano, T., Liang, C., Sun, L., Takeuchi, O., Akira, S., Chen, Z., Inoue, S., et al. (2007) TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature*, **446**, 916–920.
 - 28) Oshiumi, H., Miyashita, M., Inoue, N., Okabe, M., Matsumoto, M., & Seya, T. (2010) The ubiquitin ligase Riplet is essential for RIG-I-dependent innate immune responses to RNA virus infection. *Cell Host Microbe*, **8**, 496–509.
 - 29) Cadena, C., Ahmad, S., Xavier, A., Willemsen, J., Park, S., Park, J.W., Oh, S.W., Fujita, T., Hou, F., Binder, M., et al. (2019) Ubiquitin-dependent and -independent roles of E3 ligase RIP-LET in innate immunity. *Cell*, **177**, 1187–1200.e16.
 - 30) Lang, X., Tang, T., Jin, T., Ding, C., Zhou, R., & Jiang, W. (2017) TRIM65-catalyzed ubiquitination is essential for MDA5-mediated antiviral innate immunity. *J. Exp. Med.*, **214**, 459–473.
 - 31) Kato, K., Ahmad, S., Zhu, Z., Young, J.M., Mu, X., Park, S., Malik, H.S., & Hur, S. (2021) Structural analysis of RIG-I-like receptors reveals ancient rules of engagement between diverse RNA helicases and TRIM ubiquitin ligases. *Mol. Cell*, **81**, 599–613.e8.
 - 32) Wang, W., Jiang, M., Liu, S., Zhang, S., Liu, W., Ma, Y., Zhang, L., Zhang, J., & Cao, X. (2016) RNF122 suppresses antiviral type I interferon production by targeting RIG-I CARDs to mediate RIG-I degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 9581–9586.
 - 33) Wang, S., Yang, Y.K., Chen, T., Zhang, H., Yang, W.W., Song, S.S., Zhai, Z.H., & Chen, D.Y. (2016) RNF123 has an E3 ligase-independent function in RIG-I-like receptor-mediated antiviral signaling. *EMBO Rep.*, **17**, 1155–1168.
 - 34) Lenoir, J.J., Parisien, J.-P., & Horvath, C.M. (2021) Immune regulator LGP2 targets Ubc13/UBE2N to mediate widespread interference with K63 polyubiquitination and NF- κ B activation. *Cell Rep.*, **37**, 110175.
 - 35) Narayan, K., Waggoner, L., Pham, S.T., Hendricks, G.L., Waggoner, S.N., Conlon, J., Wang, J.P., Fitzgerald, K.A., & Kang, J. (2014) TRIM13 is a negative regulator of MDA5-mediated type I interferon production. *J. Virol.*, **88**, 10748–10757.
 - 36) Zhao, C., Jia, M., Song, H., Yu, Z., Wang, W., Li, Q., Zhang, L., Zhao, W., & Cao, X. (2017) The E3 ubiquitin ligase TRIM40 attenuates antiviral immune responses by targeting MDA5 and RIG-I. *Cell Rep.*, **21**, 1613–1623.
 - 37) Shen, Y., Tang, K., Chen, D., Hong, M., Sun, F., Wang, S., Ke, Y., Wu, T., Sun, R., Qian, J., et al. (2021) Rik3 inhibits the antiviral immune response by facilitating TRIM40-mediated RIG-I and MDA5 degradation. *Cell Rep.*, **35**, 109272.
 - 38) Zhao, K., Zhang, Q., Li, X., Zhao, D., Liu, Y., Shen, Q., Yang, M., Wang, C., Li, N., & Cao, X. (2016) Cytoplasmic STAT4 promotes antiviral type I IFN production by blocking CHIP-mediated degradation of RIG-I. *J. Immunol.*, **196**, 1209–1217.
 - 39) Inn, K.-S., Gack, M.U., Tokunaga, F., Shi, M., Wong, L.Y., Iwai, K., & Jung, J.U. (2011) Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I- and TRIM25-mediated type I interferon induction. *Mol. Cell*, **41**, 354–365.
 - 40) Takashima, K., Oshiumi, H., Matsumoto, M., & Seya, T. (2018) DNAJB1/HSP40 suppresses melanoma differentiation-associated gene 5-mitochondrial antiviral signaling protein function in conjunction with HSP70. *J. Innate Immun.*, **10**, 44–55.
 - 41) Paget, M., Cadena, C., Ahmad, S., Wang, H.T., Jordan, T.X., Kim, E., Koo, B., Lyons, S.M., Ivanov, P., tenOever, B., et al. (2023) Stress granules are shock absorbers that prevent excessive innate immune responses to dsRNA. *Mol. Cell*, **83**, 1180–1196.e8.
 - 42) Jiang, M., Zhang, S., Yang, Z., Lin, H., Zhu, J., Liu, L., Wang, W., Liu, S., Liu, W., Ma, Y., et al. (2018) Self-recognition of an inducible host lncRNA by RIG-I feedback restricts innate immune response. *Cell*, **173**, 906–919.e13.
 - 43) Devarkar, S.C., Wang, C., Miller, M.T., Ramanathan, A., Jiang, F., Khan, A.G., Patel, S.S., & Marcotrigiano, J. (2016) Structural basis for m7G recognition and 2'-O-methyl discrimination in capped RNAs by the innate immune receptor RIG-I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 596–601.
 - 44) Mu, X., Greenwald, E., Ahmad, S., & Hur, S. (2018) An origin of the immunogenicity of in vitro transcribed RNA. *Nucleic Acids Res.*, **46**, 5239–5249.

著者寸描

●加藤 一希 (かとう かずき)



東京科学大学テニュアトラック准教授、
博士 (理学)。

■略歴 1987年東京都に生る。2010年東京工業大学生命理工学部卒業。15年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻理学博士取得 (「ヌクレオチド代謝酵素の立体構造からみる基質特異性, および, 分子進化の構造基盤」, 指導教員: 濡木理)。15~18年中外製薬株式会社バイオ

医薬研究部にて抗体医薬の研究開発に関わる。18~20年 Boston Children's Hospital/Harvard Medical School Research Fellow。自然免疫, 特にRNAウイルスに対する免疫応答のメカニズムを研究。21年日本に帰国, 東京大学先端科学技術研究センター特任助教, 特任講師, 講師を経て, 23年より東京医科歯科大学統合研究機構テニュアトラック准教授として研究室を立ち上げる。

■研究テーマと抱負 あらゆる実験技術を駆使して自然免疫・獲得免疫のメカニズムを理解する。自分にしかできないサイエンスを追求したい。

■ウェブサイト <https://kato-lab.org>

■趣味 色々な温泉を巡ること, サウナー, ウィスキー。