

図3 自然免疫における異物認識分子としてのTLR

TLRは細胞外にロイニンに富んだ領域が繰り返す構造をもち、細胞質内にはTIR領域をもつ。TLR2は細菌由来のペプチドグリカンやマイコプラズマ由来のリポ蛋白質(BLP)を異物として認識する。同様にTLR3は2本鎖RNA(dsRNA)、TLR4はリポ多糖(LPS)、TLR5は鞭毛蛋白質(flagellin)、TLR9は微生物由来のCpG DNAを認識し、自然免疫系を活性化される。一部のウイルス抗原はTLR4によって認識される。どのTLR分子も細胞質内に相同性の高いTIR領域をもつ。IFN-α/βの産生にかかわるのはTLR3とTLR4である。

ウイルス状態発動を抑制している<sup>5)</sup>。このような産生段階の阻害能力は他のウイルスももっている。たとえば、RNAウイルスであるA型インフルエンザウイルスではNS1蛋白質<sup>6)</sup>が、レオウイルスではs3蛋白質<sup>7)</sup>が2本鎖RNAに結合する能力をもっており、ポックスウイルスE3Lと同様に2本鎖RNAがTLR3から認識されるのを妨げてIFNによる抗ウイルス状態発動を抑制している。これらの2本鎖RNAを隠すという戦法のほかに、アデノ(Adeno)ウイルスの産生するVAI RNAはPKRに結合し、PKRの活性化を抑制することにより、細胞の翻訳機能低下が起こらないようにしている。さらにSV40のlarge T抗原<sup>8)</sup>、あるいは単純ヘルペスウイルスI型(HSV1)のγ34.5蛋白質<sup>9)</sup>は、活性化PKRがリン酸化したeIF-2αをただちに

脱リン酸化することにより、細胞の翻訳機能低下が起こらないようにしている。HCVの表面構造蛋白質E2<sup>10)</sup>と感染細胞にだけ存在するウイルス非構造蛋白質NS5A<sup>11)</sup>はPKRと結合してPKRの二量体化を阻止することにより、eIF-2αのリン酸化とそれに続く細胞の翻訳機能低下が起こらないようにしている。また最近、HCVのNS3/4A蛋白質にあるセリンプロテアーゼ活性が、TLR3の下流にあるTANK/TBK1/IKKε分子の活性化を抑えることにより、それに引き続くIRF-3のリン酸化、I型IFNの産生誘導を抑制することが明らかにされた<sup>12)</sup>。作用経路の詳細は不明であるが、エボラウイルスのVP35蛋白質もIRF-3のリン酸化を抑制することが報告されている<sup>13)</sup>。

IFNの作用段階もまた多くのウイルスによって

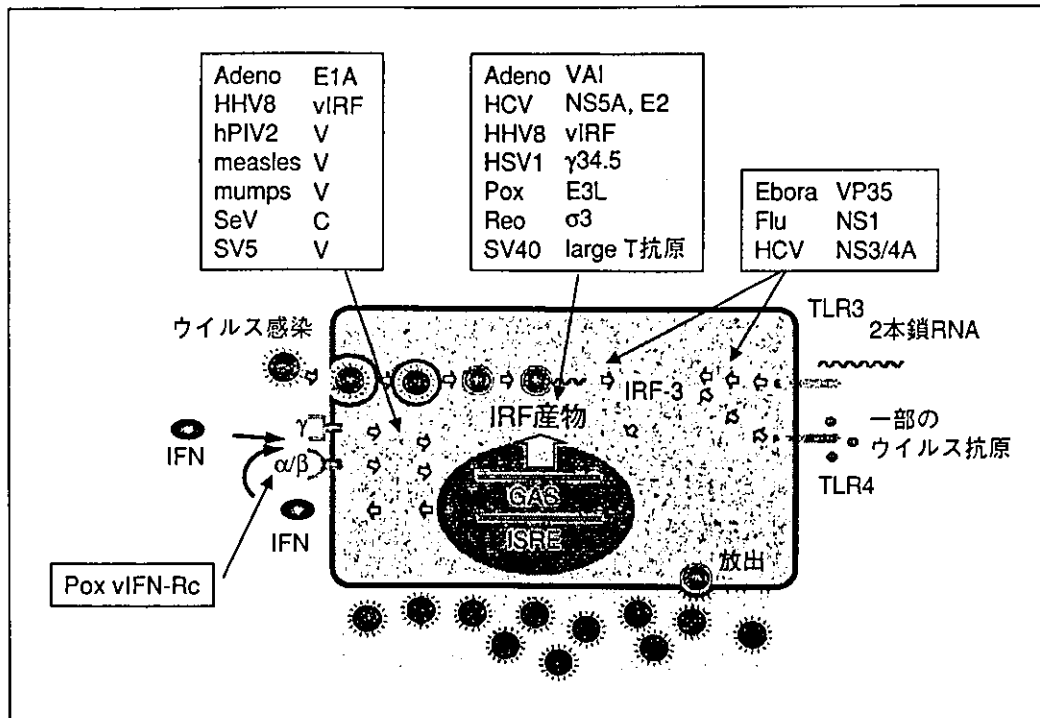


図4 インターフェロンに対抗するウイルス遺伝子産物

ポックス(Pox)ウイルス, アデノ(Adeno)ウイルス, ヒトヘルペスウイルス8型(HHV8), ヒトパラミクソウイルス2型(hPIV2), 麻疹(measles)ウイルス, ムンプス(mumps)ウイルス, センダイウイルス(SeV), C型肝炎ウイルス(HCV), 単純ヘルペスウイルス1型(HSV1), レオ(Reo)ウイルス, SV40, エボラ(Ebola)ウイルス, A型インフルエンザウイルス(Flu)は, さまざまにIFNに対抗する手段をもっている。

阻害される。アデノウイルスのE1A蛋白質は核内でSTAT1/STAT2とIRF-9が結合してできる転写因子ISGF3に結合し転写活性の発動を阻害する<sup>14)</sup>。ヒトヘルペスウイルス8(HHV8)型のvIRF蛋白質はISGF3と競合的に働いて転写活性を抑制する。パラミクソウイルスに属するヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)のV蛋白質<sup>15)</sup>はSTAT2蛋白質を分解し、ムンプス(mumps)ウイルスとSV5のV蛋白質<sup>16)</sup>はSTAT1蛋白質を分解する。麻疹(measles)ウイルスのV蛋白質<sup>17)</sup>とセンダイウイルス(SeV)のC蛋白質<sup>18)</sup>はSTAT蛋白質を分解しないものの、STAT蛋白質のリン酸化/脱リン酸化過程に異常が起こり、IFNのシグナル伝達を遮断している。

### ウイルスの抗IFN遺伝子

ウイルスがもつIFNに対抗する遺伝子は、ウイルスの複製にとって必ずしも必須ではない。その証拠にγ34.5を欠損したHSV1, NS1を欠損したインフルエンザウイルス<sup>6)</sup>, Vを欠損した麻疹ウイ

ルス, Cを欠損したSeV<sup>19)</sup>などが人工的に作成可能である。ところが、欠損ウイルスの増殖は親株と比べて劣っており、個体レベルでの病原性が低下している場合がほとんどである。またSTAT1欠損マウス, I型IFN受容体欠損マウスがウイルス感染に対して脆弱であるという実験事実とあわせると、IFNの抗ウイルス作用が感染防御にとって重要な働きをもつこと、またIFNに対抗するウイルス遺伝子はウイルスが生体内に留まり感染病巣を作るためには必須な蛋白質であると理解できる。IFNシステムの全容は、JAK-STAT経路による作用系解明とTLR3-IRF3経路による誘導系解明と大きく前進した。しかし、いまだに作用機序が解明できない抗IFNウイルス蛋白質も存在し、逆にIFNシステムの解明されていない制御機構を明らかにする道具ともなっている。

### 文 献

- 1) Samuel CE. Antiviral actions of interferons. Clinical Micro Biol Rev 2001; 14 : 778.

- 2) Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science* 2002 ; 296 : 1653.
- 3) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nature Immunol* 2003 ; 4 : 1144.
- 4) Alcamí AJ, Symons J, Smith GL. The vaccinia virus soluble  $\alpha/\beta$  interferon receptor binds to the cell surface and protects cells from the antiviral effects of IFN. *J Virol* 2000 ; 74 : 11230.
- 5) Xiang Y, Condit RC, Vijaysri S, et al. Blockade of interferon induction and action by the E3L double-stranded RNA binding proteins of vaccinia virus. *J Virol* 2002 ; 76 : 5251.
- 6) Garcia-Sastre A, Egorov A, Matassov D, et al. Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology* 1998 ; 252 : 324.
- 7) Samuel CE. Reoviruses and the interferon system. *Curr Top Microbiol Immunol* 1998 ; 233 : 125.
- 8) Swaminathan S, Rajan P, Savinova O, et al. Simian virus 40 large-T bypasses the translational block imposed by the phosphorylation of eIF-2 $\alpha$ . *Virology* 1996 ; 219 : 321.
- 9) He B, Gross M, Roizman R. The  $\gamma(1)34.5$  protein of herpes simplex virus 1 complexes with protein phosphatase 1 $\alpha$  to dephosphorylate the  $\alpha$  subunit of the eukaryotic translation initiation factor 2 and preclude the shutoff of protein synthesis by double-stranded RNA-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 843.
- 10) Taylor DR, Shi ST, Romano PR, et al. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. *Science* 1999 ; 285 : 107.
- 11) Gale M Jr, Blakely CM, Kwieciszewski B, et al. Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5A protein : molecular mechanisms of kinase regulation. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 5208.
- 12) Foy E, Li K, Wang C, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 2003 ; 300 : 1145.
- 13) Basler CF, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, et al. The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2003 ; 77 : 7945.
- 14) Leonard GT, Sen GC. Restoration of interferon responses of adenovirus E1A-expressing HT1080 cell lines by overexpression of p48 protein. *J Virol* 1997 ; 71 : 5095.
- 15) Nishio M, Tsurudome M, Ito M, et al. High resistance of human parainfluenza type 2 virus protein-expressing cells to the antiviral and anti-cell proliferative activities of  $\alpha/\beta$ interferons : cysteine-rich V-specific domain is required for high resistance to the interferons. *J Virol* 2001 ; 75 : 9165.
- 16) Kubota T, Yokosawa N, Yokota S, et al. C terminal CYS-RICH region of mumps virus structural V protein correlates with block of interferon  $\alpha$  and  $\gamma$  signal transduction pathway through decrease of STAT 1- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 283 : 255.
- 17) Takeuchi K, Kadota S, Takeda M, et al. Measles virus V protein blocks interferon (IFN)- $\alpha/\beta$  but not IFN- $\gamma$  signaling by inhibiting STAT1 and STAT2 phosphorylation. *FEBS Lett* 2003 ; 545 : 177.
- 18) Kato A, Ohnishi Y, Kohase M, et al. Y2, the smallest of the Sendai virus C proteins, is fully capable of both counteracting the antiviral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis. *J Virol* 2001 ; 75 : 3802.
- 19) Hasan MK, Kato A, Muranaka M, et al. Versatility of the accessory C proteins of Sendai virus : contribution to virus assembly as an additional role. *J Virol* 2000 ; 74 : 5619.

\* \* \*