

3. ゴルジ体におけるスフィンゴミエリン含有膜ドメインと自然免疫シグナル (自然免疫分子STINGが惹起する自己炎症性疾患)

助教

向井 康治朗

東北大学大学院生命科学研究科細胞小器官疾患学分野

▼ Summary

2008年にウイルス感染時のI型インターフェロン産生に必要な遺伝子として同定されたSTINGは、この十数年の間で飛躍的にその活性化の分子メカニズムが明らかにされてきた¹⁾。興味深いことに、細胞質中のDNAを感知して遺伝子発現を誘導するSTING経路は、その途中でオルガネラ膜を巧みに利用してシグナル伝達を行う特徴がある。本稿では特に、膜蛋白質であるSTINGがゴルジ体でパルミトイル化修飾を受けて、ゴルジ体のスフィンゴミエリン/コレステロールを含む脂質ラフト様膜環境でシグナルを活性化する分子機構に関して概説する。

▼ Key Words

ゴルジ体, スフィンゴミエリン, コレステロール, cGAS-STING経路, パルミトイル化

○ はじめに

自然免疫は先天的に備わっている異物に対する応答機構であり、感染初期の生体防御において重要な役割を果たしている。近年、この自然免疫応答の研究において、DNAウイルス感染時に細胞質に露出したDNAを異物として感知するセンサー蛋白質cGAS (cyclic GMP-AMP synthase), およびアダプター蛋白質STING (stimulator of interferon genes)が同定され、cGAS-STING経路のウイルス感染応答における重要性が明らかとなった。センサー蛋白質であるcGASは細胞質中に出現したDNAに結合して酵素活性を上昇させ、ATPとGTPを基質としてセカンドメッセンジャーcGAMP (cyclic GMP-AMP)を産生する。cGAMPは小胞体に局在する4回膜貫通アダプター蛋白質STINGに直接結合する。その後、キナーゼTBK1, 転写因子IRF3, NF- κ Bの活性化を介

して、I型インターフェロンや炎症性サイトカインが産生される(図1)¹⁾。

興味深いことに、定常状態で小胞体に局在するSTINGは、cGAMPとの結合をきっかけにしてゴルジ体へと局在変化し、ゴルジ体でパルミトイル化される²⁾。このSTINGのパルミトイル化修飾は下流シグナルの活性化に必須である^{2,5)}。さらに、最近、このSTINGのパルミトイル化を介したシグナルの活性化に、ゴルジ体上の脂質ラフト様膜環境が必要であることが明らかとなった⁶⁾。本稿では、このゴルジ体の脂質環境を介したSTING経路活性化に関して議論したい。

ゴルジ体の膜脂質組成

ゴルジ体には、ホスファチジルイノシトール4キ