



第31回

## 細胞内輸送と自然免疫応答

### 第1回：細胞質 DNA 応答分子 STING の活性化機構

東京大学大学院薬学系研究科疾患細胞生物学教室

東北大学大学院生命科学研究科細胞小器官疾患学教室教授 田口 友彦 *Tomohiko Taguchi*  
AMED-PRIME

東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室助教

向井康治朗 *Kojiro Mukai*

#### はじめに

自然免疫は先天的に備わった免疫であり、微生物などに固有の分子パターンを異物として認識し発動する。従来、自然免疫は獲得免疫の補助的な役割を果たすに過ぎないと考えられていたが、感染に際して初めに起こる自然免疫の発動がなくなるとは獲得免疫も始動しないことが明らかになり注目されている。ショウジョウバエの toll-like receptor の発見を端緒として、c-type lectin receptor, NOD-like receptor, RIG-I-like receptor, STING などの自然免疫に関与する重要なタンパク質が次々と同定されてきた。これらのタンパク質は異物を認識した後、共通して、細胞質に存在するアダプタータンパク質を介して自然免疫シグナル伝達経路を活性化し、インターフェロン応答や炎症性サイトカインの産生などを引き起こす。異物を認識するこれらのタンパク質(自然免疫センサー)の働きによって、細胞は異物を速やかに排除している。

STING はこれらの自然免疫センサーの中で、一番最近になって同定された分子であり、DNA ウイルスの感染などで出現する細胞質 DNA に応

答して活性化する分子である。また、近年になり、ウイルスや細菌の DNA(異物由来の DNA)だけでなく、老化したミトコンドリアや核から細胞質に漏出する自己由来の DNA にも応答し、炎症反応を引き起こすことが明らかになり、老化によって引き起こされる炎症の治療のターゲットとしても大きな注目を集めている。本稿では、STING の活性化分子機構を、筆者らの最近の研究成果とあわせて紹介したい。

#### 細胞質 DNA で活性化する cGAS/STING 経路

DNA ウイルスなどの感染により宿主細胞の細胞質に露出した DNA は、細胞質に存在する cyclic GMP-AMP synthase(cGAS)を活性化し、ついで、活性化した cGAS は細胞質中の ATP と GTP から cyclic GMP-AMP(cGAMP)を生成する<sup>1)</sup>。cGAMP は小胞体に局在する4回膜貫通タンパク質 STING に結合し<sup>2)</sup>、その下流で、TBK1(キナーゼ)/IRF3(転写因子)を介して I 型インターフェロン(IFN)が、NF- $\kappa$ B(転写因子)を介して TNF- $\alpha$ などの炎