

1. ウイルス感染に应答した I 型インターフェロン遺伝子の 発現誘導メカニズム

米山 光俊, 藤田 尚志

東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・腫瘍細胞研究部門

ウイルス感染に対する生体防御において、自然免疫は感染初期の速やかな防御機構として重要な役割を担っている。細胞は、ウイルス感染を複数の方法で検知して自然免疫系を誘導するが、ウイルス感染細胞内においては、ウイルスの複製によって細胞質にできる二重鎖 RNA がインデューサーとなり、I 型インターフェロン遺伝子などの発現が誘導され、細胞内に抗ウイルス活性がもたらされる。最近、著者らはこの細胞内二重鎖 RNA を介したシグナルに關与する新規シグナル分子として RIG-I を同定することに成功した。本稿では、自然免疫における RIG-I の機能を中心に解説する。

はじめに

ウイルス感染に対する生体防御は、感染初期の自然免疫と、その後に誘導される獲得免疫の両者が協調して働くことによって行なわれている。このうち自然免疫は、獲得免疫のような感染に対する特異性、記憶などは持たないものの、その迅速な対応は、多様な感染に対する強力な防御壁になっている。I 型インターフェロン (IFN) は、自然免疫における抗ウイルス活性の中心的な役割を担っているサイトカインであり、ウイルス感染によって一過的に分泌され、周囲の細胞に働きかけて強力な抗ウイルス活性をもたらす¹⁾。この IFN の生物学的な活性を利用して、ウイルス感染症、癌などの治療にも臨床応用されている。I 型 IFN 遺伝子が、ウイルス感染に应答してどのようにして誘導されるのか。この疑問に対する答えは、長い間謎のままであった。しかし、ここ数年の解析から、その全体像が徐々に明らかになりつつある。本稿では、I 型 IFN 遺伝子の発現制御機構を中心に、最近の見解について解説する。

I 型 IFN システム

I 型 IFN 遺伝子は、高等脊椎動物に固有の遺伝子群であり、複数の IFN- α 遺伝子と単一の IFN- β 遺伝子からなる。II 型 IFN として知られる IFN- γ もウイルス増殖抑制作用をもつが、その主たる作用が獲得免疫の調節であることから、本稿では解説していない。従って、以下の文中での“IFN”は I 型 IFN を指す。ウイルスなどの感染が起こると、第一のシグナルにより、細胞は一過的に IFN を分泌する (図1)。分泌された IFN は、周囲の細胞に発現している IFN 受容体に結合し、第二のシグナルを伝達する。この第二のシグナル、いわゆる Jak-Stat 経路によって一連の IFN 誘導遺伝子群の発現が誘導され、細胞内に抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用などがもたらされる¹⁾。これらのシグナルについての詳細は、本号掲載の他稿を参照されたい。一方、リンパ球系の形質細胞様樹状細胞などでは、ウイルス感染に应答して非常に強い IFN 産生が引き起こされることが知られている²⁾。このような免疫細胞での IFN 産生は、単なる自然免疫だけでなく、その後に誘導される獲得免疫の調節に深く関わっており、IFN が免疫系全般において重要な役割を担っていることを示している。

IFN 遺伝子の発現に關与する転写因子

IFN 遺伝子群の一過的な発現は、それらのプロモーター配列に結合する転写因子によって厳密に制御されている (図2)。IFN- β 遺伝子のプロモーターには、ATF/c-jun, IFN regulatory factor (IRF), NF- κ B の 3 種類の転写因子の

連絡先

〒113-8613 東京都文京区本駒込3-16-22
TEL: 03-3823-2105 内線5333
FAX: 03-3823-6723
E-mail: yoneyama@rinshoken.or.jp

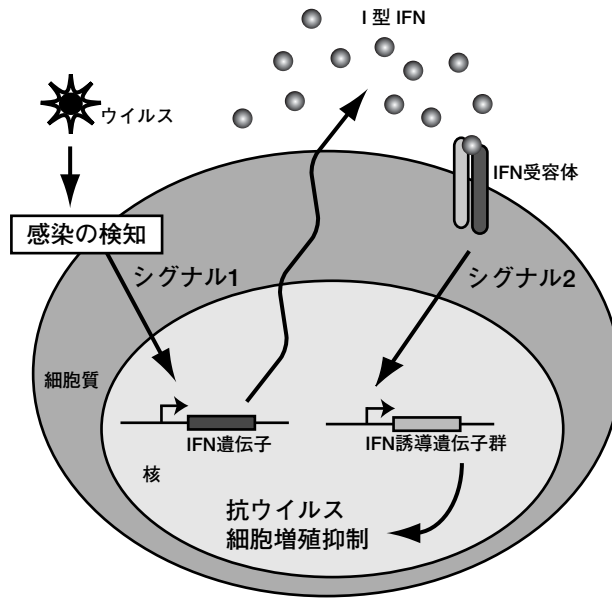


図1 ウイルス感染に応答したIFN系のシグナル伝達モデル

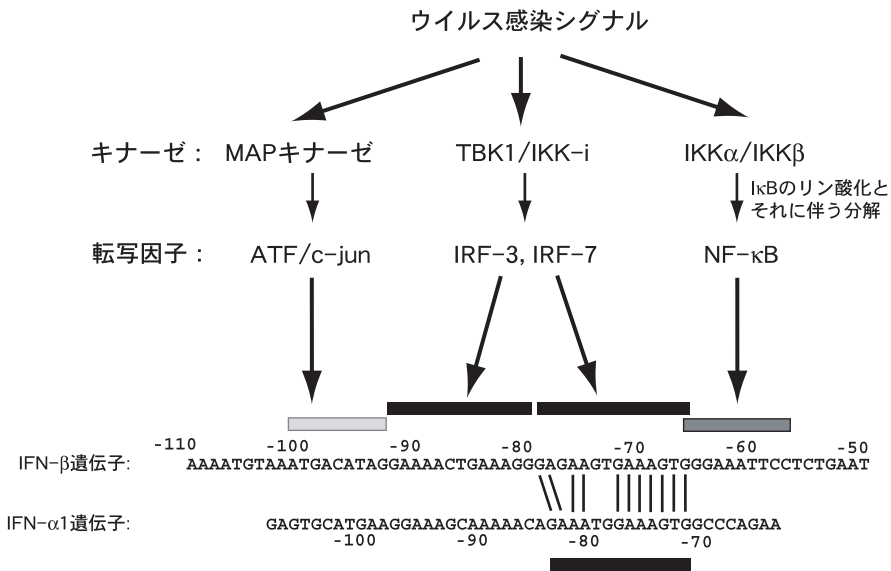


図2 IFN 遺伝子の発現に関わるキナーゼと転写因子群

結合配列が並んで存在し、それぞれが協調して働くことにより、強力な転写誘導が引き起こされると考えられている³⁻⁵⁾。一方、IFN- α 遺伝子群のプロモーター領域には共通に IRF 結合配列が存在し、その発現に関与している⁴⁾。従って、すべてのIFN遺伝子の発現に共通して働いている IRF が、必要な転写調節因子であることが明らかになっている。IRF は、IRF-1 から IRF-9 までの9つのファミリー分子からなり、N 末に相同性の高い DNA 結合ドメインを持つことから、ほぼ同一の DNA 配列に結合する。一方、N末以外の領域の一次構造、及び発現する細胞種がファミリー間では大きく異なっており、それぞれが特異的な生理的機能をもつこ

とが知られている⁶⁾。このうち、IFN 遺伝子の発現に深く関わっているのは、IRF-3 と IRF-7 である。さらに、感染に応答した初期の IFN 遺伝子の転写には IRF-3 が必須な役割を果たしていることが示されている⁷⁾。IRF-3 はほとんどの細胞において構成的に細胞質に局在して発現しているが、感染刺激により C 末端にある特異的なセリン残基がリン酸化され、二量体を形成する。この二量体は速やかに核へ移行し、核内でコアクチベーターである p300/CBP と機能的な三量体を形成し、DNA 結合能を獲得し、転写の誘導を引き起こす⁸⁻¹¹⁾。一方、IFN 誘導遺伝子である IRF-7 は、多くの細胞で発現量は低く、IFN シグナルによっ

てその発現が誘導される。そこへさらにウイルス感染シグナルが伝達されると、IRF-3 と同様の制御を受けて活性化されると考えられている^{12, 13)}。つまり、IRF-7 は主として二次的な IFN 発現の増強に参与している。しかし、IRF-3 と IRF-7 は全く同じ働きをしているわけではないこともわかっている。ひとつには、結合する DNA 配列が微妙に異なるため、前者は IFN- β の、後者は IFN- α の発現に主に参与している¹³⁾。さらに、後述するように、ウイルスの検知方法によってこれらの IRF の活性化様式に違いがあることもわかってきている。

上述した IFN の発現に参与する転写因子は、いずれもリン酸化によって制御されている (図 2)。ATF/c-jun は刺激によって活性化される MAP キナーゼ経路によって誘導される。NF- κ B は、抑制因子である I κ B が I κ B キナーゼ (IKK) である IKK α および IKK β によってリン酸化されることによりプロテアソームによって分解され、その結果、抑制から解放された NF- κ B が核へと移行して転写活性化を行う。一方、IRF-3 の活性化に関わるキナーゼは、TBK1 と IKK-i (別名 IKK- ϵ) という二つのキナーゼであることが知られている^{14, 15)}。TBK1 と IKK-i も IKK ファミリーに属する分子だが、IKK α 、IKK β とは異なり、IRF-3 の C 末のセリン残基を直接リン酸化することができる¹⁶⁾。また、ノックアウトマウスを用いた解析により、TBK1 と IKK-i は相補的に機能していることが示されている^{17, 18)}。しかし、ウイルス感染刺激によってこれら二つのキナーゼがどのように制御されて活性化されているのかは、現在までのところ明らかになっていない。

細胞外でのウイルス感染検知システム

樹状細胞やマクロファージといった免疫系の細胞では、

Toll-like receptor (TLR) と呼ばれる膜貫通型受容体分子群が様々な感染の認識を細胞外で行っていることが知られている¹⁹⁾。ウイルス感染と TLR シグナルについての詳細は他稿を参照していただくこととし、ここでは簡単に述べる (図 3)。11 種が知られる TLR のうち、ウイルス感染の検知に参与している TLR は、TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 である。ウイルス由来の二重鎖 RNA (dsRNA) を認識する TLR3 は、その細胞内ドメインに、TRIF (別名 TICAM-1) と呼ばれるアダプター分子が結合することにより、一連の IKK を介して IRF-3 と NF- κ B を活性化し、IFN 遺伝子の誘導を引き起こす²⁰⁻²³⁾。一方、RNA ウイルス由来の一本鎖 RNA (ssRNA) を認識する TLR7 (ヒトの場合は TLR8)²⁴⁻²⁶⁾ および、DNA ウイルス由来の非メチル化 DNA (CpG DNA) を認識する TLR9²⁷⁾ を介しても IFN の産生が誘導されるが、これらのシグナルでは MyD88 と呼ばれるアダプター分子が機能している^{25, 26, 28)}。その下流では IRF-7 と NF- κ B が活性化されることが報告されているが、このとき IRF-3 の活性化は起こらない^{29, 30)}。おそらくここには未知のキナーゼ分子が機能していると想像されるが、その詳細は明らかになっていない。

細胞質でのウイルス感染検知システム

では、ウイルス感染細胞、すなわち細胞質に入り込んだウイルスについてはどのような検知システムが機能しているのだろうか。ウイルスは細胞に感染するとそのゲノムを細胞質内に注入し、細胞の機能を利用して増殖を行う。これまで、ウイルスの複製の結果細胞質内に蓄積する dsRNA を細胞が認識していることはわかっていたが、そのメカニズムは不明であった。我々は、この細胞質での dsRNA 認識に関わる新たな分子として、Retinoic acid inducible

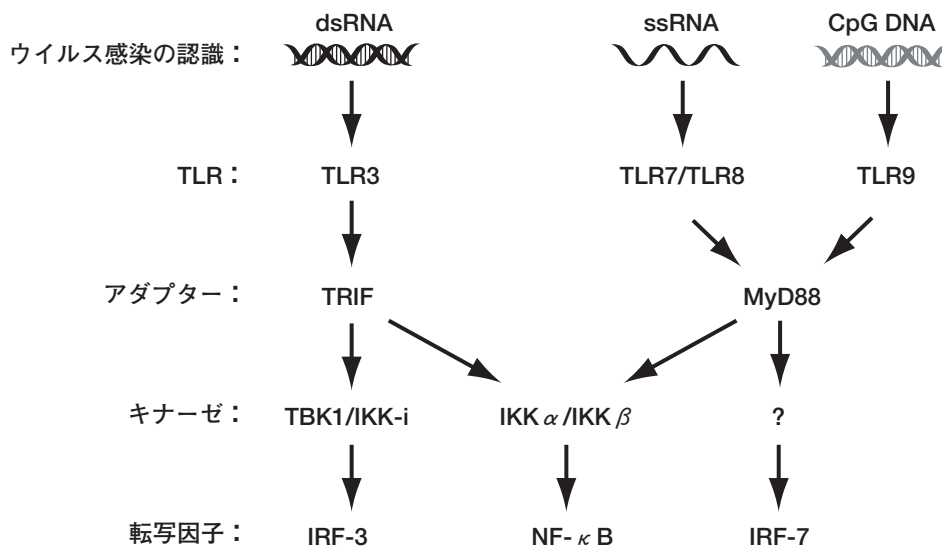


図 3 IFN 誘導へ至る TLR を介したシグナル経路

gene (RIG-I) と呼ばれる dsRNA 依存性 RNA ヘリカーゼ分子を、発現クローニング法によって同定することに成功した³¹⁾. RIG-I は、C 末側にヘリカーゼドメインを持つが、N 末に Caspase recruitment domain (CARD) と呼ばれるシグナル伝達に關与するドメイン³²⁾ を二回繰り返して持つ点で特徴的な分子である (図 4A).

まず始めに、RIG-I の細胞内での機能を検討するため、RNAi の手法によって RIG-I の発現を抑制した場合の細胞応答を検討した. その結果、内在性 RIG-I の発現を抑制すると、ウイルス感染による IRF-3 の活性化、さらには IFN 遺伝子等の発現が強く抑制されることが明らかになった. この結果は、RIG-I がウイルス感染刺激によるシグナル伝達において、必須な役割を担っていることを示している. また、RIG-I を構成的に発現させた細胞株を樹立し、ウイルス感染に対する感受性を検討したところ、RIG-I 発現細胞は、複数のウイルス感染に対して非常に強い抗ウイルス活性を示したことから、RIG-I の抗ウイルス自然免疫における重要な役割が確認された.

次に、RIG-I 分子の機能ドメインについて詳細に解析を行なった (図 4B). N 末の CARD のみを持つような欠失変異体 (RIG-IN) を細胞に発現させると、活性化刺激なしに IRF-3 および NF- κ B の活性化、さらには IFN の産生が観察された. 従って、CARD を介して IFN 遺伝子の発現誘導シグナルが伝達され得ることが明らかになった. 一方、全長の RIG-I を発現させた場合、構成的な活性は低く、むしろウイルス感染刺激に反応して強力に IFN 遺伝子の活性化を誘導した. このことは、ヘリカーゼドメインがウイルス感染刺激に対する制御ドメインとして機能しているこ

とを示唆している. 予想されることは、dsRNA 依存的なヘリカーゼである RIG-I が、細胞質で直接 dsRNA を認識することで、その活性を制御している可能性である. 実際に、RIG-I は細胞質に局在する分子であり、また、dsRNA に特異的に結合する能力を持つという実験結果もこのことを支持している. さらに、CARD を欠失させてヘリカーゼドメインのみにした変異体 (RIG-IC) はドミナントネガティブに作用し、ウイルス感染による IFN 遺伝子の活性化を強く抑制したことから、ヘリカーゼドメインが dsRNA 刺激を直接受け取り、シグナルを制御していることが強く示唆された. さらに、ATPase であるヘリカーゼの機能に必要な ATP との結合を阻害するような点変異を導入した分子 (RIG-IKA) も同様にドミナントネガティブに働いた. RIG-IKA は CARD を持つにもかかわらずシグナル伝達能を失っていたことから、RIG-I のヘリカーゼ活性がシグナル応答には必須であることがわかる. おそらく、dsRNA が結合してヘリカーゼの ATPase が活性化されると、RIG-I 分子内に構造変化が起こり、その結果 CARD を介したシグナルが下流へと伝達されるようになるのだろうと推測される. また、下流にはおそらく一連の IKK 分子群が機能していることが予想されるが、現在までのところその詳細は明らかになっていない. 今後、RIG-I がどのようなメカニズムでシグナルを伝達するのかについてさらに検討する必要がある.

次に、この RIG-I を介したシグナルと TLR のシグナルとの関連を検討した. HeLa 細胞は、TLR3 が発現しているため、細胞培地に dsRNA を添加しただけで TLR3 を介して IFN 遺伝子を活性化することができる. そこで、RIG-I

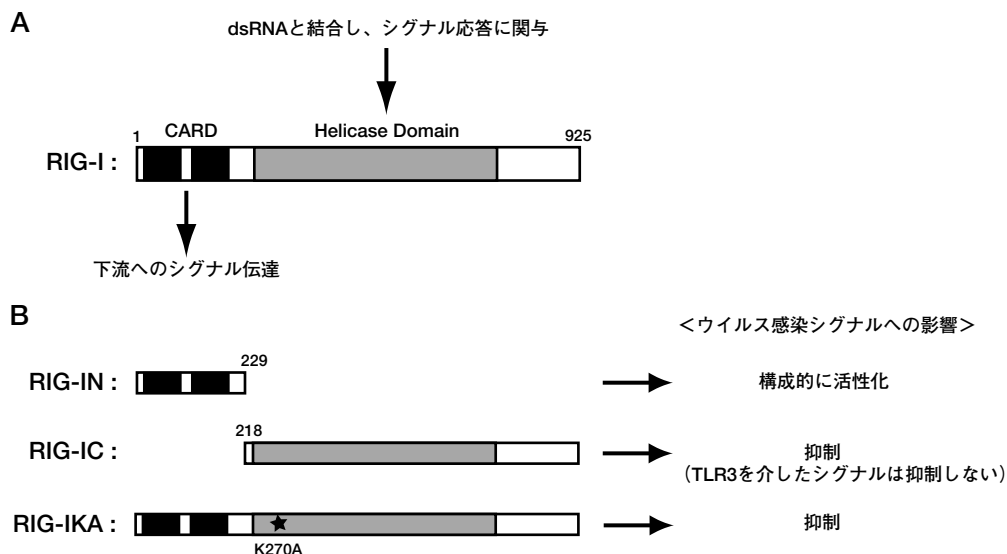


図 4 RIG-I の構造と機能

- A) RIG-I の構造. ヘリカーゼドメインと、N 末に二回繰り返した CARD をもつ.
- B) RIG-I の変異体がウイルス感染シグナルへ及ぼす影響について示した.

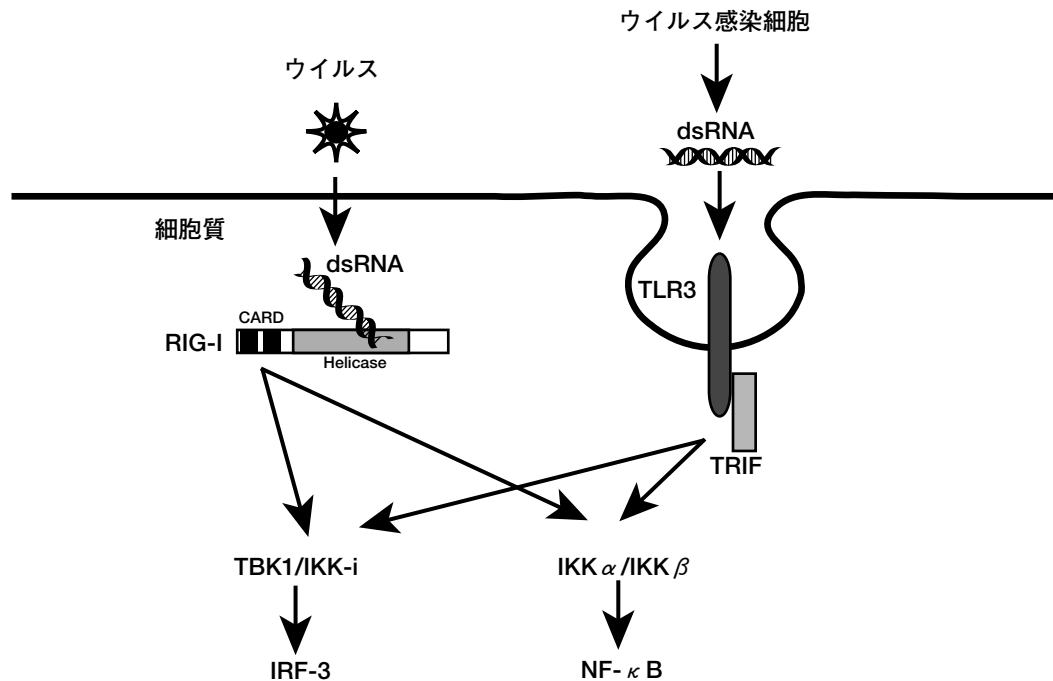


図5 ウイルス感染に応答したシグナル伝達のモデル。

細胞外では TLR3 によってウイルス由来の dsRNA が認識される。一方、細胞内でウイルスの複製によって蓄積した dsRNA は RIG-I によって認識される。両シグナルは、最終的に二種類の IKK の活性化を介して、IRF-3/7 と NF- κ B を活性化し、IFN の発現を誘導する。

シグナルをドミナントネガティブに抑える RIG-IC を HeLa 細胞に導入し、dsRNA の添加およびウイルス感染刺激による IRF-3 の活性化に対する影響について検討した。興味深いことに、RIG-IC はウイルス刺激による IRF-3 の活性化を強く抑制したのに対して、TLR3 を介したシグナルには全く影響を与えなかった(図4B)。このことは、RIG-I を介したシグナルと TLR3 を介したシグナルは独立したものであることを示している(図5)。細胞の内外で異なったウイルス感染検知システムが存在することは、これまでに知られていた細菌感染の認識システムとの対比で興味深い。これまでに、細菌のペプチドグリカン(PGN)の認識においても、TLR による細胞外での認識以外に、Nucleotide-binding oligomerization domain (Nod) protein による細胞内での認識が知られていた^{33, 34)}。これに関与する Nod1, Nod2 という分子も CARD を持ち、同じく CARD をもつ RICK と呼ばれるキナーゼを介して、NF- κ B を活性化することが知られている³⁵⁻³⁷⁾。従って、細胞内で感染を認識し、CARD を介してシグナルを伝達するという保存されたシグナル伝達機構が存在することになる。しかし、Nod を介したシグナルでは、IRF-3 活性化は誘導されないことから³¹⁾、それぞれの CARD が高い特異性を持っていることがわかる。今後、他の CARD をもつ分子を解析することで、自然免疫における別のシグナル経路が見いだされる

かもしれない。

おわりに

我々は、高度に制御された免疫システムによって、ウイルス感染に対応している。しかし、本特集で解説されているように、ウイルスも我々の免疫システムを巧みにかいくぐること増殖する。最近の IFN 遺伝子活性化メカニズム解析の進展は、ウイルスがどのようにして自然免疫を逃れているのかを分子レベルで明らかにすることを可能にし、ウイルス感染対策に新たな可能性をもたらすことが期待される。また、IFN 療法の観点からも、RIG-I や TLR を介したシグナルの解析を通じて、IFN の抗ウイルス、抗癌作用をさらに効果的かつ安全に利用できるような方法の開発が可能になるかもしれない。今後の解析に興味を持たれる。

文 献

- 1) Samuel CE. Antiviral actions of interferons. : Clin Microbiol Rev 14 : 778-809, 2001.
- 2) Colonna M, Krug A, Cella M. : Interferon-producing cells : On the front line in immune responses against pathogens. Curr Opin Immunol 14 : 373-379, 2002.
- 3) Du W, Maniatis T. : An ATF/CREB binding site is required for virus induction of the human interferon

- beta gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 : 2150-2154, 1992.
- 4) Miyamoto M, Fujita T, Kimura Y, Maruyama M, Harada H, Sudo Y, Miyata T, Taniguchi T. : Regulated expression of a gene encoding a nuclear factor, IRF-1, that specifically binds to IFN-beta gene regulatory elements. *Cell* 54 : 903-913, 1988.
 - 5) Fujita T, Miyamoto M, Kimura Y, Hammer J, Taniguchi T. : Involvement of a cis-element that binds an H2TF-1/NF Kappa B like factor (S) in the virus-induced interferon-beta gene expression. *Nucl Acids Res* 17 : 3335-3346, 1989.
 - 6) Taniguchi T, Ogasawara K, Takaoka A, Tanaka N. : IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol* 19 : 623-655, 2001.
 - 7) Sato M, Suemori H, Hata N, Asagiri M, Ogasawara K, Nakao K, Nakaya T, Katsuki M, Noguchi S, Tanaka N, Taniguchi T. : Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN-alpha/beta gene induction. *Immunity* 13 : 539-548, 2000.
 - 8) Yoneyama M, Suhara W, Fukuhara Y, Fukuda M, Nishida E, Fujita T. : Direct Triggering of the type I interferon system by virus infection : activation of a transcription factor complex containing IRF-3 and CBP/p300. *EMBO J* 17 : 1087-1095, 1998.
 - 9) Suhara W, Yoneyama M, Kitabayashi I, Fujita T. : Direct Involvement of CREB-binding protein/p300 in sequence-specific DNA binding of virus-activated interferon regulatory factor-3 holocomplex. *J Biol Chem* 277 : 22304-22313, 2002.
 - 10) Yoneyama M, Suhara W, Fujita T. : Control of IRF-3 activation by phosphorylation. *J Interferon Cytokine Res* 22 : 73-76, 2002.
 - 11) Mori M, Yoneyama M, Ito T, Takahashi K, Inagaki F, Fujita T. : Identification of Ser-386 of interferon regulatory factor 3 as critical target for inducible phosphorylation that determines activation. *J Biol Chem* 279 : 9698-9702, 2004.
 - 12) Sato M, Hata N, Asagiri M, Nakaya T, Taniguchi T, Tanaka N. : Positive feedback regulation of type I IFN genes by the IFN-inducible transcription factor IRF-7. *FEBS Lett* 441 : 106-110, 1998.
 - 13) Marie I, Durbin JE, Levy DE. : Differential viral induction of distinct interferon-alpha genes by positive feedback through interferon regulatory factor-7. *EMBO J* 17 : 6660-6669, 1998.
 - 14) Fitzgerald KA, McWhirter SM, Faia KL, Rowe DC, Latz E, Golenbock DT, Coyle AJ, Liao SM, Maniatis T. : IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. *Nat Immunol* 4 : 491-496, 2003.
 - 15) Sharma S, tenOever BR, Grandvaux N, Zhou GP, Lin R, Hiscott J. : Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. *Science* 300 : 1148-1151, 2003.
 - 16) McWhirter SM, Fitzgerald KA, Rosains J, Rowe DC, Golenbock DT, Maniatis T. : IFN-regulatory factor 3-dependent gene expression is defective in TBK1-deficient mouse embryonic fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 233-238, 2004.
 - 17) Hemmi H, Takeuchi O, Sato S, Yamamoto M, Kaisho T, Sanjo H, Kawai T, Hoshino K, Takeda K, Akira S. : The roles of two IkappaB kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection. *J Exp Med* 199 : 1641-1650, 2004.
 - 18) Perry AK, Chow EK, Goodnough JB, Yeh WC, Cheng G. : Differential requirement for TANK-binding kinase-1 in type I interferon responses to Toll-like receptor activation and viral infection. *J Exp Med* 199 : 1651-1658, 2004.
 - 19) Takeda K, Kaisho T, Akira S. : Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21 : 335-376, 2003.
 - 20) Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. : Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 413 : 732-738, 2001.
 - 21) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S. : Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway. *Science* 301 : 640-643, 2003.
 - 22) Oshiumi H, Matsumoto M, Funami K, Akazawa T, Seya T. : TICAM-1, an adaptor molecule that participates in Toll-like receptor 3-mediated interferon-beta induction. *Nat Immunol* 4 : 161-167, 2003.
 - 23) Hoebe K, Du X, Georgel P, Janssen E, Tabet K, Kim SO, Goode J, Lin P, Mann N, Mudd S, Crozat K, Sovath S, Han J, Beutler B. : Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature* 424 : 743-748, 2003.
 - 24) Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S. : Species-specific recognition of single-stranded RNA via Toll-like receptor 7 and 8. *Science* 303 : 1526-1529, 2004.
 - 25) Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis ESC. : Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 303 : 1529-1531, 2004.
 - 26) Lund JM, Alexopoulou L, Sato A, Karow M, Adams NC, Gale NW, Iwasaki A, Flavell RA. : Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 5598-5603, 2004.
 - 27) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S. : A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 408 : 740-745, 2000.
 - 28) Hoshino K, Kaisho T, Iwabe T, Takeuchi O, Akira S. : Differential involvement of IFN-beta in Toll-like receptor-stimulated dendritic cell activation. *Int Immunol* 14 : 1225-1231, 2002.
 - 29) Kawai T, Sato S, Ishii KJ, Coban C, Hemmi H, Yamamoto M, Terai K, Matsuda M, Inoue J, Uematsu S, Takeuchi O, Akira S. : Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat Immunol*

- 5 : 1061-1068, 2004.
- 30) Honda K, Yanai H, Mizutani T, Negishi H, Shimada N, Suzuki N, Ohba Y, Takaoka A, Yeh WC, Taniguchi T. : Role of a transductional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 15416-15421, 2004.
 - 31) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T. : The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 5 : 730-737, 2004.
 - 32) Bouchier-Hayes L, Martin SJ. : CARD games in apoptosis and immunity. *EMBO Rep* 3 : 616-621, 2002.
 - 33) Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jehanno M, Viala J, Tedin K, Taha MK, Labigne A, Zahringer U, Coyle AJ, DiStefano PS, Bertin J, Sansonetti PJ, Philpott DJ. : Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 300 : 1584-1587, 2003.
 - 34) Chamaillard M, Hashimoto M, Horie Y, Masumoto J, Qiu S, Saab L, Ogura Y, Kawasaki A, Fukase K, Kusumoto S, Valvano MA, Foster SJ, Mak TW, Nunez G, Inohara N. : An essential role for Nod1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat Immunol* 4 : 702-707, 2003.
 - 35) Inohara N, Koseki T, del Peso L, Hu Y, Yee C, Chen S, Carrio R, Merino J, Liu D, Ni J, Nunez G. : Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem* 274 : 14560-14567, 1999.
 - 36) Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. : Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* 276 : 4812-4818, 2001.
 - 37) Kobayashi K, Inohara N, Hernandez LD, Galan JE, Nunez G, Janeway CA, Medzhitov R, Flavell RA. : RICK/Rip2/CARDIAK mediates signalling for receptors of the innate and adaptive immune systems. *Nature* 416 : 194-199, 2002.

Virus-induced expression of type I Interferon genes

Mitsutoshi Yoneyama, Takashi Fujita

Department of Tumor Cell Biology,
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research
3-18-22, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8613 Japan
E-mail: yoneyama@rinshoken.or.jp

Intracellular double-stranded (ds) RNA is a major sign of replication for many viruses. Host mechanisms detect the dsRNA and provoke antiviral responses. Recently, we identified retinoic acid inducible gene-I (RIG-I), which encodes a DExD/H box RNA helicase containing the caspase recruitment domain (CARD) as a critical regulator for dsRNA-induced signaling. The helicase domain with intact ATPase activity is responsible for recognition of dsRNA, and the CARD transmits downstream signals, resulting in the activation of genes including type I interferons. In this review, we discuss the function of RIG-I in antiviral innate immunity.

