

1. 細胞内ウイルス RNA センサー RIG-I の認識構造と機能

呉 成 旭^{1,2)}, 米 山 光 俊^{1,2,3)}, 藤 田 尚 志^{1,2)}

¹⁾ 京都大学ウイルス研究所 分子遺伝学研究分野

²⁾ 京都大学大学院生命科学研究所 細胞情報動態学分野

³⁾ 科学技術振興機構さきがけ研究員

ウイルス感染の初期段階において、生体内では迅速な防御反応として自然免疫系が発動される。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では RIG-I がそのセンサーとして機能し、免疫応答に寄与している。RIG-I は様々なウイルス由来の RNA を非自己 RNA として認識し、抗ウイルス性サイトカインである IFN の発現を誘導することでウイルス感染に対処する。最近、RIG-I が認識する基質 RNA について詳細が調べられ、さらに RIG-I の RNA 認識ドメインとその立体構造の解析が行われた。本稿では、細胞内ウイルス RNA センサー RIG-I の RNA 認識機構ならびに認識ドメインの立体構造に加えて、RIG-I ファミリーの自然免疫系における機能について最新の知見を交えながら概説したい。

1. はじめに

我々ヒトを含む高等動物は、細菌やウイルスに対して自然免疫系と獲得免疫系の2種類の感染防御システムを備え持っており、両免疫系を協調的に働かせることで病原体から身を守っている。このうち、自然免疫系は感染初期の迅速な防御反応をつかさどり、様々な病原体に対する第一線の防御壁として機能している。近年、細胞外やエンドソーム内において病原体構成成分を検知する Toll-like receptor (TLR) ファミリーが同定され、その機能解析が大きく進んだ。その結果、自然免疫系が病原体を特異的に認識して排除すること、さらには引き続き獲得免疫系の誘導においても重要な役割を果たすことが明らかとなった。

自然免疫系では、ウイルス感染に伴い、一連のシグナル伝達を通して炎症性サイトカインや I 型インターフェロン

(IFN) の産生が誘導される。なかでも IFN は自然免疫応答を支える重要な抗ウイルス性サイトカインであり、その産生経路について、これまで TLR を介したシグナル伝達を中心として詳細に調べられてきた。TLR は樹状細胞やマクロファージなどの免疫担当細胞に特異的に発現する膜タンパク質であることから、細胞外におけるウイルス感染の検知と獲得免疫の制御に深く関与するとされている。ところが、実際には TLR を発現しない様々な細胞においてもウイルス感染は成立し、IFN による抗ウイルス応答が認められる。したがって、細胞内に侵入したウイルスを検知して IFN を産生するシステムが別途に存在する。Retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) は、ウイルス感染細胞内においてウイルス由来の RNA を検知し、IFN 産生シグナルを伝達する分子として同定された。

本稿では、細胞内ウイルス RNA センサー RIG-I を題材として、RIG-I の RNA 認識機構ならびに RNA 認識ドメインの構造について得られた最新の知見を解説し、さらには RIG-I ファミリーの自然免疫系における機能について概説したい。

2. RIG-I による IFN 誘導機構

ウイルスは細胞に感染すると自らのゲノムを細胞内に注入し、宿主の機能を巧みに利用しながら増殖を行う。ウイ

連絡先

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53
 京都大学ウイルス研究所 分子遺伝学研究分野
 TEL: 075-751-4031
 FAX: 075-751-4031
 E-mail: sgo@virus.kyoto-u.ac.jp

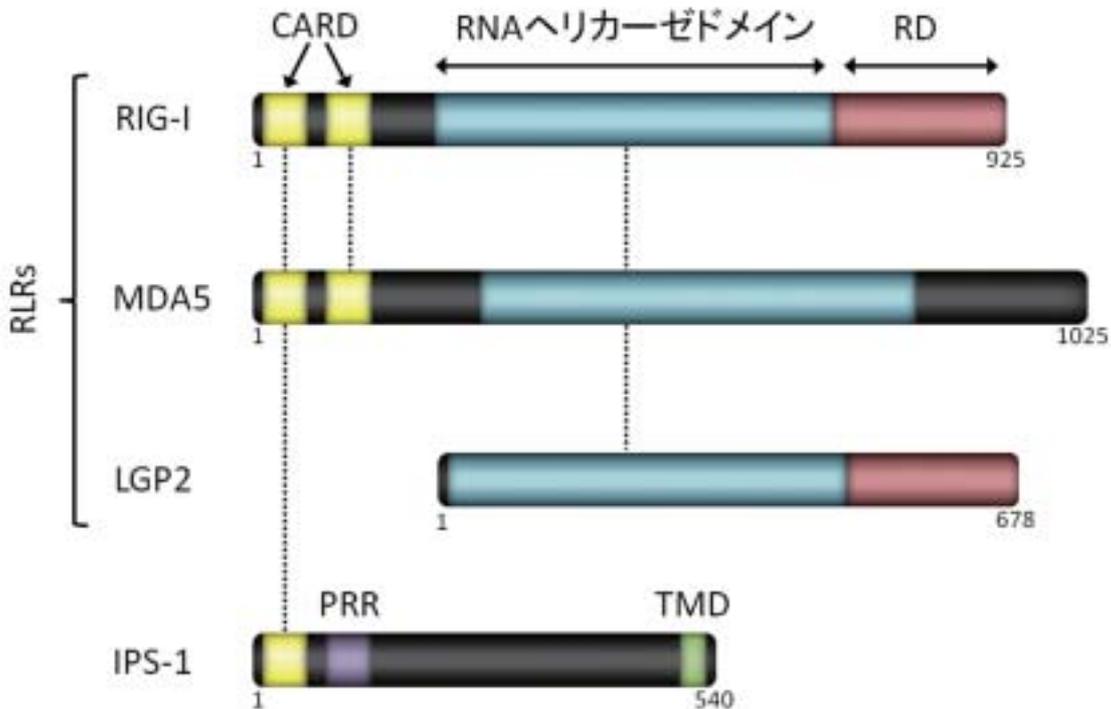


図1 RIG-Iファミリー分子とIPS-1のドメイン構造

RIG-I, MDA5, LGP2, ならびに RIG-I/MDA5 下流のアダプター分子 IPS-1 のドメイン構造を示した. RIG-I は N 末端領域にエフェクタードメインである CARD を 2 つ, 中間領域に RNA ヘリカーゼドメインを持つ. また, C 末端領域は制御ドメインである RD として機能する. MDA5 は RIG-I とよく似た構造を呈しており, N 末端領域に CARD を 2 つ, 中間領域に RNA ヘリカーゼドメインを共通して持つが, C 末端領域には RD としての機能が認められない. LGP2 は CARD を持たないが, RIG-I と同様に C 末端領域が RD として機能する. IPS-1 は, N 末端領域の CARD と Proline-rich region (PRR), C 末端領域の TMD から構成される. IPS-1 は TMD を介してミトコンドリア外膜に結合している.

ルス感染が生じた細胞では, ウイルスゲノムの複製時に細胞質に二重鎖 RNA (double-stranded RNA; dsRNA) が蓄積する. RIG-I は, このウイルス由来の dsRNA を検知する因子として初めて同定された¹⁾. 分子量がおおよそ 116kDa の RNA ヘリカーゼである RIG-I は, N 末端領域に Caspase recruitment domain (CARD) を 2 つ繰り返して持ち, 中間領域に DExD/H ボックス型 RNA ヘリカーゼドメインを持つ (図 1). CARD のみを持つ RIG-I 変異体を過剰発現させた細胞は IFN を構成的に産生することから, CARD は RIG-I のエフェクタードメインとして機能し, IFN 産生シグナルは CARD を介して下流へと伝達されることが明らかとなった (図 2). また, RIG-I の C 末端領域は Repressor domain (RD) としての機能を持つ²⁾. RD は通常 CARD およびヘリカーゼドメイン内のリンカー領域 (aa.420-627) と分子内会合しており, エフェクタードメインである CARD を “閉” 構造内に捕捉することで, 定常状態において RIG-I を不活性型に保持している. RIG-I がウイルス感染を感知すると, 分子内に ATP 依存的な構造変化が生じ, CARD が “閉” 構

造から解放されることで活性型になると考えられている. 解放された CARD は, 同じく CARD を持つ下流のアダプター分子 IFN- β promoter stimulator-1³⁾ (IPS-1, 別名 MAVS⁴⁾ / VISA⁵⁾ / Cardif⁶⁾) と互いの CARD を介して相互作用する. 続いて TBK1⁵⁾ / IKK-i⁶⁾, IKK α / IKK β / IKK γ などのキナーゼ群がリクルートされ, それぞれ対応する転写因子 IRF-3 / IRF-7 および NF- κ B を活性化する. 活性化されたこれらの転写因子は速やかに核内へと移行し, 転写共役因子である CREB-binding protein (CBP) / p300 と複合体を形成して IFN 遺伝子の転写を誘導する. IFN は細胞から一過的に分泌され, 周囲の細胞に発現した IFN 受容体に結合する. IFN 刺激を受けた細胞は, JAK-STAT シグナル経路を介して様々な IFN 誘導遺伝子群 (IFN-stimulated genes; ISGs) を発現し, 結果として感染細胞周辺に強力な抗ウイルス作用がもたらされる. ISGs はその数がおおよそ数百にも達するとされているが, RIG-I 自身もまた ISG であり, 自らの発現量を増加させることで IFN 産生シグナルのポジティブフィードバックを惹起している.

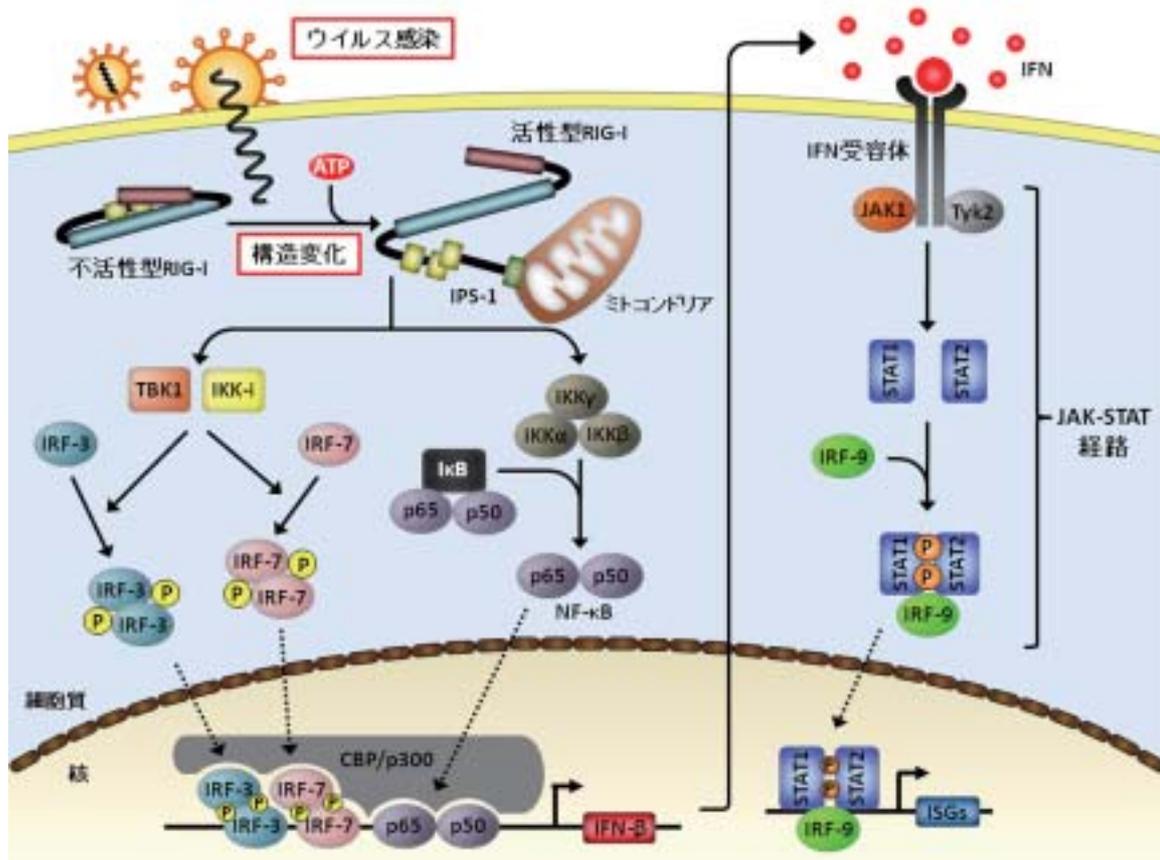


図2 RIG-IによるIFN産生シグナル経路

ウイルス感染を感知すると、不活性型に保持されていたRIG-IはATP依存的な構造変化を起こして活性型となる。CARDが解放された活性型RIG-Iは、ミトコンドリアに局在するアダプター分子IPS-1と互いのCARDを介して相互作用する。続いてTBK1/IKK-i, IKK α /IKK β /IKK γ などのキナーゼ群がリクルートされ、それぞれ対応する転写因子IRF-3/IRF-7およびNF- κ Bを活性化する。活性化された転写因子群は核内へと移行し、転写共役因子であるCBP/p300と複合体を形成してIFN遺伝子の転写を誘導する。IFNは細胞から一過的に分泌され、周囲の細胞のIFN受容体に結合し、さらにJAK-STATシグナル経路を介して様々なIFN誘導遺伝子の発現を誘導する。

また興味深いことに、RIG-I下流のアダプター分子であるIPS-1はC末端領域のTransmembrane domain (TMD) (図1)を介してミトコンドリア外膜に結合しており⁴⁾、ミトコンドリアへの局在がIPS-1の機能維持に必須であることが報告されている。その生理的意義についてはまだ明らかとなっていないが、自然免疫系におけるミトコンドリアの機能が最近注目されている。

3. RIG-Iファミリーの機能とその基質特異性

RIG-Iは自身のヘリカーゼドメインと高い相同性を示す2つの分子、Melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5), Laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2)とともに、RIG-I-like receptors (RLRs)と呼ばれるファミリーを形成している⁷⁾。

なかでもRIG-IとMDA5はよく似た構造を呈しており、

N末端領域にCARDを2つ、中間領域にRNAヘリカーゼドメインを共通して持つ(図1)。さらに、MDA5はRIG-Iと同様にIFNの産生を誘導することが知られている。MDA5も定常状態では不活性型に保持されており、ウイルス感染に反応してCARDが解放された活性型へとATP依存的な構造変化を起こし、IPS-1との相互作用を経てIFN産生シグナルを伝達する。しかし、MDA5のC末端はRDとしての機能を持たないことから²⁾、MDA5がどのような機構によって構造変化を制御しているかについて疑問が残されている。

LGP2はヘリカーゼドメインをN末端領域に持ち、C末端領域はRDとして機能するが、他の2分子とは異なりCARDを欠いている⁷⁾(図1)。したがって、LGP2は少なくとも単独ではシグナル伝達能を持たないと考えられる。培養細胞を用いた実験系では、LGP2がRIG-IおよびMDA5

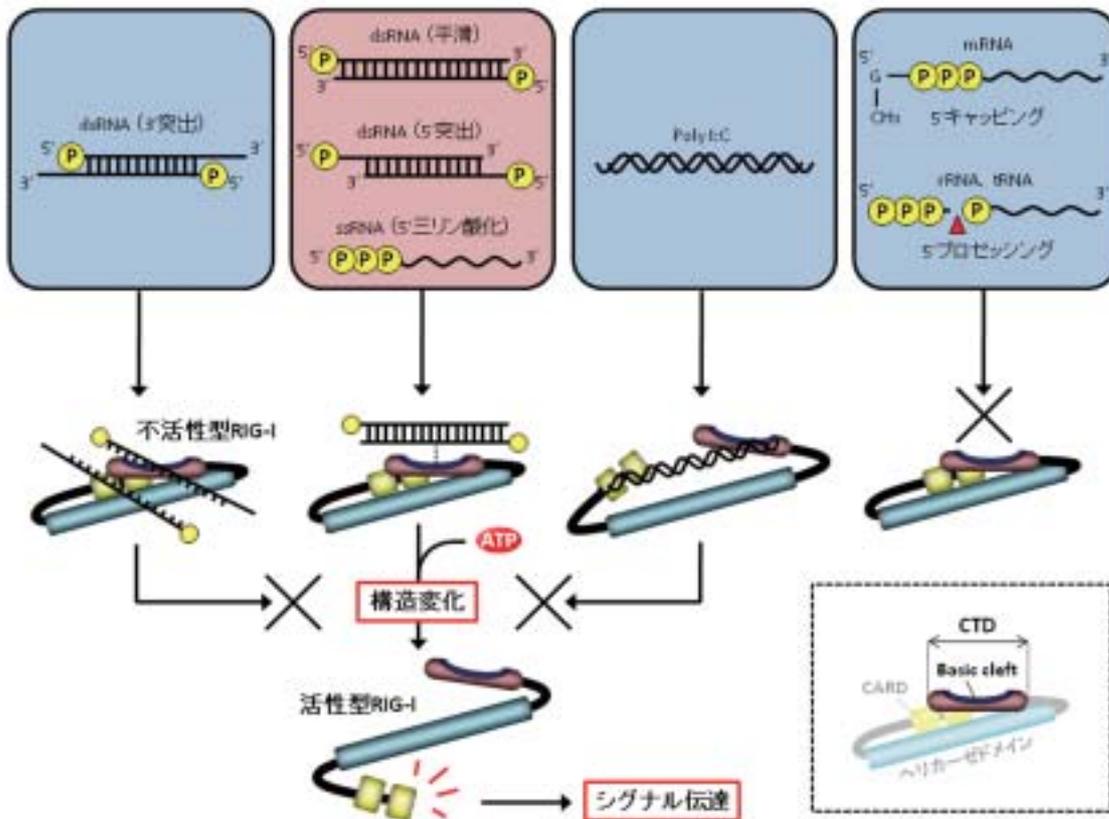


図3 RIG-Iの基質特異性とシグナル伝達能

RIG-Iは5'末端三リン酸 ssRNAに限らず様々な末端構造を持つ dsRNA と ATP 非依存的に結合するが、3'突出末端を持つ dsRNA は RIG-I のヘリカーゼ活性によって解かれる。平滑末端および5'突出末端を持つ dsRNA は解かれず、RIG-I はこれらと安定な複合体を形成することによって ATP 依存的な構造変化を起こし、シグナル伝達能を獲得する。Poly I:C は RIG-I と結合するが、適切な構造変化を起こさないためにシグナル伝達を誘発しない。mRNA や rRNA, tRNA などの自己 RNA は、転写後のキャッピングやプロセッシングにより5'末端に三リン酸構造を持たないため、RIG-I によって認識されない。RIG-I は CTD 内の Basic cleft と呼ばれる領域を介して基質 RNA を認識している。

によるシグナル伝達を抑制していることが報告されている⁷⁻¹⁰。しかしながら、ある種のウイルス感染においては、LGP2は必ずしも負の制御因子ではないという可能性も示されている¹¹。いずれにせよ、LGP2はRLRsによるIFN産生シグナルを複雑に制御していることが予想されており、その詳細な制御機構について今後さらなる解析が必要とされている。

RIG-IとMDA5はそのドメイン構造やシグナル伝達様式において多くの共通要素を持つが、ノックアウトマウスを用いた解析により両者がそれぞれ異なるウイルス感染の検知に関与することが示された¹²。RIG-Iはインフルエンザウイルスやセンダイウイルス、水泡性口炎ウイルス、日本脳炎ウイルスなどによる感染を幅広く検知するのに対し、MDA5は脳筋炎ウイルス、メングウイルス、タイラーウイルスなどのピコルナウイルス科に属するウイルスの感染を特異的に検知する。このような違いには、それぞれが認

識するウイルスRNAの構造的特徴が深く関連しているようである。RIG-Iは、当初よりその基質として考えられてきた dsRNA に加えて、5'末端に三リン酸構造を持つ一重鎖 RNA (single stranded RNA; ssRNA) を認識することが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。実際に、RIG-Iによって検知される上記のようなウイルスでは、ウイルスRNAの5'末端に特徴的な三リン酸構造が認められる。細胞に内在する mRNA や rRNA, tRNA などのいわゆる自己 RNA は転写後に受けるキャップ構造付加やプロセッシングにより5'末端の三リン酸構造が化学修飾あるいは切除されていることから、RIG-Iは5'末端三リン酸構造を指標として自己と非自己のRNAを識別していることが判明した。ピコルナウイルス科に属するウイルスでは、共通してウイルスRNAの5'末端に自身のコードするVPgというタンパク質が共有結合している。そのため、ピコルナウイルスによる感染はRIG-Iによっては検知され得ない。最近の報告によると、RIG-Iが短

鎖 dsRNA と 5'三リン酸 ssRNA を認識するのに対し、MDA5 はおおそ 1kb 以上の長鎖 dsRNA を認識することが示されている¹⁵⁾。ピコルナウイルスが感染した細胞では dsRNA の蓄積が顕著に認められることから、MDA5 は RNA の長鎖 ds 構造を特異的に認識しているものと考えられている。dsRNA の長さに応じた RIG-I と MDA5 の使い分けがどのような分子機構によって制御されているのかは興味深い問題であり、今後の解析が期待される。

4. RIG-I の基質特異性とシグナル伝達能

我々は RIG-I により認識される基質 RNA についてさらに詳細に検討するため、様々な構造を持つ RNA を用いて *in vitro* における結合実験を行った¹⁶⁾ (図 3)。その結果、dsRNA についてはその末端構造にかかわらず RIG-I と結合することが判明した。また、dsRNA のみならず、5'末端に三リン酸構造を持てば ssRNA でも RIG-I と結合することが確認できた。続いて、RIG-I の ATPase 活性と RNA 結合能との関連について調べたところ、ATP 結合部位に変異を導入した RIG-I 変異体 (RIG-I K270A) も野生型 RIG-I と同様に dsRNA および 5'三リン酸 ssRNA との結合活性を示したことから、RIG-I と基質 RNA との結合には ATPase 活性は必要ではないという知見を得た。さらに、RIG-I のヘリカーゼ活性と基質 RNA に対する特異性との関連について解析を行ったところ、RIG-I は 3'末端に突出構造を持つ dsRNA に対してヘリカーゼ活性を示しこれを解くが、平滑末端構造および 5'突出末端構造を持つ dsRNA に対してはヘリカーゼ活性を示さないことが明らかとなった。しかし興味深いことに、培養細胞を用いた解析においては、RIG-I によって解かれない dsRNA のみが IFN 産生シグナルを誘発することが判明した。このことは、RIG-I のヘリカーゼ活性とシグナル伝達能が逆相関することを示している。したがって、RIG-I が IFN 産生シグナルを伝達するためには、基質 RNA と安定な複合体を形成することが重要であると推察される。一方で、平滑末端を持つ 25bp 程度の短鎖 dsRNA も RIG-I と安定に結合してシグナル伝達を誘発できることから、細胞内に発現する microRNA 前駆体などの短い dsRNA が RIG-I によっていかに識別されているかについてさらに解析を進める必要がある。

5. RIG-I の RNA 認識ドメインとその立体構造

それでは、RIG-I は実際にどのような機構によって基質 RNA を認識しているのだろうか。我々は、RIG-I の RNA 結合ドメインを同定し、その詳細な立体構造について解析を行い報告した¹⁶⁾。

前述のとおり、RIG-I と RNA の安定な複合体形成が IFN 産生シグナルの伝達に重要であることが推察された。そこで、プロテアーゼによる限定分解実験を行い、RIG-I と RNA の複合体を検出してその詳細な解析を試みた。その結

果、RNA の非存在下では RIG-I はプロテアーゼにより完全消化されたのに対し、RIG-I の基質となる dsRNA および 5'三リン酸 ssRNA との共存下ではプロテアーゼに耐性を示した約 17kDa の断片が検出された。一方で、RIG-I の基質とはならない Poly I:C との共存下では、約 66kDa の断片が得られた。このことは、基質 RNA とそうでない RNA とでは、RIG-I に全く異なった構造変化をもたらされることを示唆している (図 3)。得られた 17kDa の断片についてアミノ酸配列を解析したところ、RIG-I の C 末端領域 (aa.792-925) に相当し、RD (aa.723-925) とおおそ重複していることが判明した。我々はこの領域を RIG-I C-terminal domain (CTD) と名付け、さらなる解析を進めた。CTD のみからなる RIG-I 変異体 (RIG-I CTD) を用いて実際に RNA との結合能について解析を行ったところ、野生型の RIG-I と同様に基質 RNA との結合が認められた。以上から、我々は CTD が RIG-I の RNA 認識ドメインであるということを結論した。また、ヘリカーゼドメイン内のリンカー領域とも結合が認められたことから、CTD が RNA 認識ドメインと RD としての機能を併せ持つことが明らかとなった。

続いて我々は、NMR により CTD の立体構造について解析を行った。その結果、CTD は 9 つの β シートと 4 つの α ヘリックスモチーフから構成され、一方の面に塩基性アミノ酸に富んだ溝状構造を持つ領域 (Basic cleft) を、逆側の面には酸性アミノ酸に富んだ領域 (Acidic patch) を持ち合わせることを判明した。さらに、5'三リン酸 ssRNA の存在下において NMR 解析を行ったところ、塩基性アミノ酸に富んだ領域の複数のアミノ酸残基について NMR シグナルの消失が認められた。そこで、これらのアミノ残基に変異を導入した変異体を作製し、RNA 結合能およびシグナル伝達能について解析を行ったところ、Basic cleft に位置する 858, 861, 888, 907 番目のリジン残基が重要であることが明らかとなった。以上から、RIG-I は CTD 内の Basic cleft を介して基質 RNA を認識していることが判明した (図 3)。また、CTD の立体構造は X 線結晶構造解析によっても調べられており、その報告によると CTD 内の 4 つのシステイン残基と Zn イオンとの結合が RIG-I の RNA 認識に必須であるということが示されている¹⁷⁾。しかしながら、CTD と基質 RNA の結合は ATP 結合部位のあるヘリカーゼドメインから離れた位置で生じるものであり、実際にどのような分子機構によって RIG-I が ATP 依存的な構造変化を引き起こすのかについては、現時点では明らかになっていない。さらに、RIG-I が二量体あるいは多量体を形成することで IFN 産生シグナルを伝達するという見解も示されており、今後さらなる構造学的解析が課題として残されている。

6. おわりに

1990年代後半にTLRが初めて同定されてから、現在までにそのファミリー分子を含めた機能解析が大々的に行われてきた。その研究成果を受けて、現在では感染防御における自然免疫系の重要性が広く認識されるようになっていっている。特にこの数年では、RIG-Iファミリーの同定と機能解析が大きく進み、細胞内におけるウイルス感染防御機構について急速に理解が深まった。本稿では省略したが、ウイルス自身もまた我々の免疫機構を巧みに回避して生き延びる術を備えており、その詳細は宿主免疫機構の解析とともに明らかにされてきた。宿主とウイルスの両者の攻防を統合的に理解することが、効果的な創薬や治療戦略へとつながることは言うまでもない。RIG-Iファミリーを中心とした自然免疫機構はなおも解析の余地が残された分野であり、今後のさらなる発展が期待される。

文 献

- 1) Yoneyama M, Mikuchi 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.
- 2) Saito T, Hirai R, Loo YM, Owen D, Johnson CL, Sinha SC, Akira S, Fujita T, Gale M Jr.: Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 582-587, 2006.
- 3) Kawai T, Takahashi K, Sato S, Coban C, Kumar H, Kato H, Ishii KJ, Takeuchi O, Akira S.: IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat. Immunol.* 6: 981-988, 2005.
- 4) Seth RB, Sun L, Ea CK, Chen ZJ.: Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell* 122: 669-682, 2005.
- 5) Xu LG, Wang YY, Han KJ, Li LY, Zhai Z, Shu HB.: VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling. *Mol. Cell* 19: 727-740, 2005.
- 6) Meylan E, Curran J, Hofmann K, Moradpour D, Binder M, Bartenschlager R, Tschopp J.: Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 437: 1167-1172, 2005.
- 7) Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Foy E, Loo YM, Gale M Jr, Akira S, Yonehara S, Kato A, Fujita T.: Structural mechanism of RNA recognition by the RIG-I-like receptors. *J. Immunol.* 175: 2851-2858, 2005.
- 8) Rothenfusser S, Goutagny N, DiPerna G, Gong M, Monks BG, Schoenemeyer A, Yamamoto M, Akira S, Fitzgerald KA.: The RNA helicase Lgp2 inhibits TLR-independent sensing of viral replication by retinoic acid-inducible gene-I. *J. Immunol.* 175: 5260-5268, 2005.
- 9) Komuro A, Horvath CM.: RNA- and virus-independent inhibition of antiviral signaling by RNA helicase LGP2. *J. Virol.* 80: 12332-12342, 2006.
- 10) Murali A, Li X, Ranjith-Kumar CT, Bhardwaj K, Holzenburg A, Li P, Kao CC.: Structure and function of LGP2, a DEX(D/H) helicase that regulates the innate immunity response. *J. Biol. Chem.* 283: 15825-15833, 2008.
- 11) Venkataraman T, Valdes M, Elsby R, Kakuta S, Caceres G, Saijo S, Iwakura Y, Barber GN.: Loss of DEX/D/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses. *J. Immunol.* 178: 6444-6455, 2007.
- 12) Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, Uematsu S, Jung A, Kawai T, Ishii KJ, Yamaguchi O, Otsu K, Tsujimura T, Koh CS, Reis e Sousa C, Matsuura Y, Fujita T, Akira S.: Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 411: 101-105, 2006.
- 13) Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzózka K, Jung A, Kato H, Poeck H, Akira S, Conzelmann KK, Schlee M, Endres S, Hartmann G.: 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 314: 994-997, 2006.
- 14) Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Näsälund TI, Liljeström P, Weber F, Reis e Sousa C.: RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 314: 997-1001, 2006.
- 15) Kato H, Takeuchi O, Mikamo-Satoh E, Hirai R, Kawai T, Matsushita K, Hiiragi A, Dermody TS, Fujita T, Akira S.: 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, 2008.
- 16) Takahashi K, Yoneyama M, Nishihori T, Hirai R, Kumeta H, Narita R, Gale M Jr, Inagaki F, Fujita T.: Nonself RNA-sensing mechanism of RIG-I helicase and activation of antiviral immune responses. *Mol. Cell* 29: 428-440, 2008.
- 17) Cui S, Eisenächer K, Kirchhofer A, Brzózka K, Lammens A, Lammens K, Fujita T, Conzelmann KK, Krug A, Hopfner KP.: The C-terminal regulatory domain is the RNA 5'-triphosphate sensor of RIG-I. *Mol. Cell* 29: 169-179, 2008.

Structural and Functional Views of the Intracellular Viral RNA Sensor RIG-I

Seigyoku GO^{1,2)}, Mitsutoshi YONEYAMA^{1,2,3)}, Takashi FUJITA^{1,2)}

¹ Laboratory of Molecular Genetics, Institute for Virus Research, Kyoto University

² Laboratory of Molecular Cell Biology, Graduate School of Biostudies, Kyoto University

³ PRESTO, Japan Science and Technology Agency

The innate immunity plays a crucial role in initial response to viral infection. Retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) detects diverse viral RNAs in host cell and triggers immune response, producing antiviral cytokine, namely type I interferon (IFN). Recently, we analyzed the substrate RNAs and identified RNA binding domain of RIG-I. Here we discuss structural mechanism of intracellular RNA sensing system by RIG-I and function of RIG-I family molecules in the antiviral innate immunity.

