

Molecular mechanism underlying the termination of the innate immune STING signalling

(STING 自然免疫シグナルの収束を制御する分子機構の解明)

生命科学研究所 細胞小器官疾患学分野

朽津 芳彦

自然免疫は、生まれながらにして我々の体に備わっている“異物”に対する応答機構である。小胞体に局在する自然免疫分子 STING は DNA ウイルス感染防御に必要なタンパク質である。STING は、細胞質 DNA の出現に応じて小胞体からゴルジ体へと移動し、自然免疫を活性化する。その後、STING は細胞内分解の中心的な細胞小器官「リソソーム」へと運搬され分解を受け、STING シグナルが収束すると考えられている。しかしながら、STING がどのようにリソソームへと運搬されるのか、そのプロセスや制御因子は不明である。そこで、私は DNA 刺激に伴う STING のリソソームへの輸送経路を解明し、その分子機構に迫ることを目的とした。

I) リソソームによる STING の内包化・分解現象

STING とリソソームを同時に観察できる超高解像ライブイメージング系を構築して検討を行なったところ、STING はリソソームに接近した後、約 30 秒でリソソーム内に直接取り込まれ、約 80 秒で分解されていくことが明らかになった。続いて、より高い空間分解能をもつ電子顕微鏡技術による観察が必須と考え、CLEM 法 (Correlative Light & Electron Microscopy: 光-電子相関顕微鏡法) で解析を行なった。その結果、直径 100 nm 以下の STING 小胞が複数まとまってリソソーム内に取り込まれていることが示された。

II) ESCRT 複合体による内包化プロセスの制御

次に、本分解機構を制御する分子メカニズムの解明に挑んだ。リソソーム関連遺伝子 (約 120 種類) に着目し、STING の分解を指標としたスクリーニングを実施したところ、ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) 複合体が STING の内包化を担っていることが明らかになった。さらに、内包化が阻害された状況下では、STING 自然免疫シグナルが収束できないことも明らかになった (Kuchitsu, et al, under review)。

私は STING がどのようにリソソームへ運搬されて分解されるか興味をもち研究を行ったところ、全く予想外なことに、STING は、「リソソームが細胞質成分を直接内包化する現象」により分解を受けることを見出した。リソソームが細胞質成分を分解する過程として、マクロオートファジー (2016 年ノーベル生理・医学賞の対象となった物質分解機構) がこれまで知られている。この過程は、分解基質をオートファゴソームによって包み込み、ついでオートファゴソームがリソソームと融合することで分解が完遂されるというものである。今回の私の発見は、オートファゴソームをバイパスする新規細胞質分解経路の存在を示すものである。マクロオートファジーと本分解経路がどのように協調して、細胞質分子の代謝を行っているのかを理解することが、今後の重要な課題と考えている。さらに私は、この新規細胞質分解経路の制御因子として ESCRT 遺伝子を同定した。興味深いことに ESCRT 遺伝子の変異は、種々の炎症性疾患・神経変性疾患の原因となっている。したがって、STING 分解異常による持続した自然免疫・炎症応答がこれらの疾患を引き起こしている可能性がある。炎症性疾患・神経変性疾患の発症機序の理解、および治療薬の開発につながる成果であり、医学・薬学分野への展開が期待できる。