〔生化学　第85巻　第5号，pp. 336–344，2013〕

総　説

ミトコンドリアと抗ウイルス免疫

小 柴 琢 己

真核細胞の影の司令塔であるミトコンドリアは，古くからエネルギー産生の場や，アポトーシス制御などの生命機能の根幹に位置したプラットフォームとして研究が行われてきた．さらに近年の研究成果から，この細胞小器官（オルガネラ）がRNAウイルスに対する自然免疫とも密接に関係していることがクローズアップされてきている．本稿では，ミトコンドリア・免疫間のクロストークについて，これまでの研究の歴史を振り返りながら，その仕組みについて最近の知見を中心に概説したい．

1. は じ め に

真核細胞は，核，ゴルジ体，小胞体，ミトコンドリア，リソソーム，ペルオキシソームなどの様々な細胞小器官（オルガネラ）を有しており，それらが独自の機能を存分に発揮することで，スムーズな生体運営が行われている．ミトコンドリアは，細胞内におけるエネルギー産生工場とも称され，その特徴的な構造，及び機能発現の両面からこれまで幾多の研究がなされてきた．例えば，ミトコンドリアの構造的にユニークな側面としては，外膜と内膜により構成されている二重膜構造であることや，そのオルガネラ内にヒトでは約16,500塩基対の，核染色体とは異なる独自のゲノム（ミトコンドリアDNA：mtDNA）が存在することなどが広く知られている．このmtDNAには，電子伝達系構成サブユニットのうち13種類のタンパク質がコードされており，その役割はミトコンドリア内における呼吸活性と深く結びついている[1]．

ミトコンドリアの主な生理的役割は，アデノシン三リン酸（ATP）の産生であるが，その他にも細胞死（アポトーシス）[2,3]，カルシウム濃度の恒常性[4,5]，および脂肪酸β酸化[6]など多岐にわたる．さらに近年の研究から，哺乳動物において，RNAウイルスに対する細胞内自然免疫応答とも関係していることが次第に明らかになってきた[7~12]．この事実（宿主細胞の免疫に関与）に関しては，ミトコンドリアがもともと好気性細菌の一種（α-プロテオバクテリア）から生まれたとされる説（リン・マーギュリスによる細胞内共生説[13]）から鑑みると，非常にイメージしづらいシナリオと捉えられるかもしれない．そこで本稿では，細胞内における抗ウイルス自然免疫機構，特にミトコンドリアを介した生体防御におけるその仕組みについて最近の知見を中心に概説したい．

2. RNAウイルスに対する細胞内自然免疫応答

一般的に免疫反応には，先天性免疫（自然免疫）と後天性免疫（獲得免疫）の2種類が存在していることを私たちは理解している．リンパ球受容体遺伝子再構成により多様な抗原に対応できる獲得免疫（脊椎動物に限定）と異なり，自然免疫は，体細胞の核にコードされた限られたタンパク質（受容体）群が，感染微生物などの一定の共通部分（例えば微生物などの表面分子，リポ多糖など；分子パターンと呼ばれる）を認識することで，広くその監視を行う免疫反応のことである[14~16]．自然免疫は，脊椎動物と無脊椎動物の全ての動物が生まれつき備えた免疫系のことであり，私たちが様々な病原体の侵入によって生体を脅かされた際にまず初動応答を担う重要な生体防御システムである．最近の研究から，哺乳動物の免疫系における自然免疫の活性化が，その後の獲得免疫につながる重要なプロセスであることも明らかになり[17,18]，自然免疫に対する注目度が膨らんでいる．

九州大学大学院理学研究院生物科学部門（〒812–8581 福岡市東区箱崎6–10–1）
Mitochondria and antiviral immunity
Takumi Koshiba（Department of Biology, Faculty of Sciences, Kyushu University, 6–10–1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812–8581, Japan）
本総説は2012年度奨励賞を受賞した．

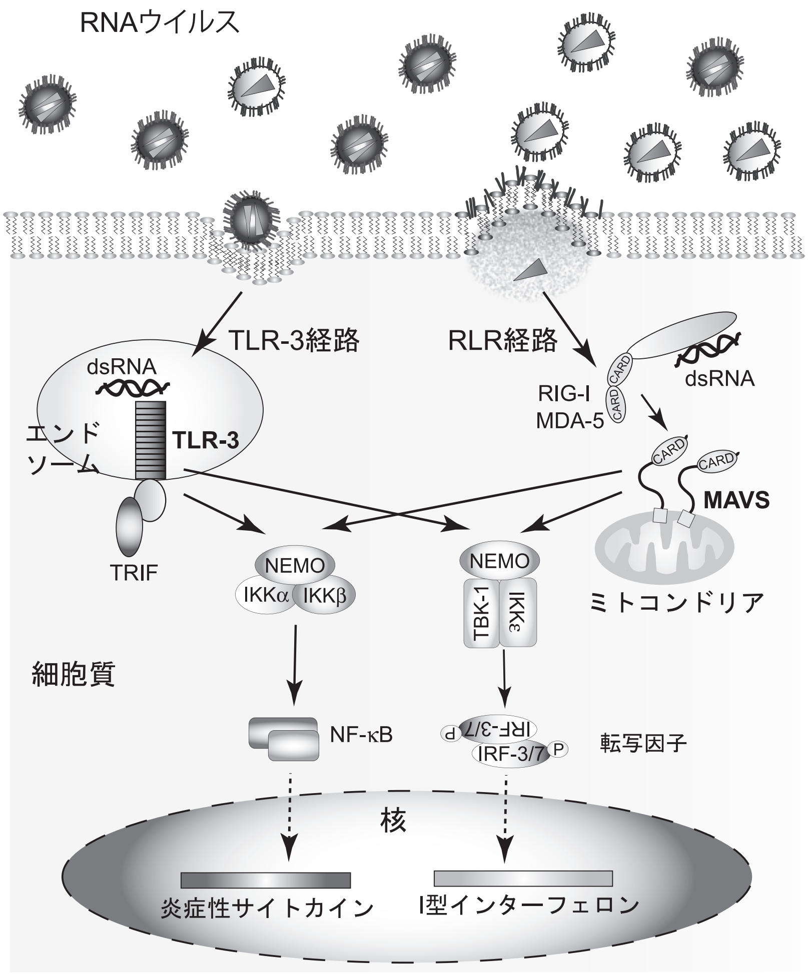

図 1　哺乳動物における抗 RNA ウイルス・シグナル伝達経路の概略図
哺乳動物の細胞内における RNA ウイルスに対する自然免疫機構は，二つの経路により制御されている．ウイルス由来の RNA をエンドソーム内に存在する TLR-3，または細胞質内に存在する RIG-I/MDA-5 が認識し，一連のシグナル伝達が進行する．両経路ともに，最終的には I 型インターフェロン，及び炎症性サイトカインが分泌産生され，ウイルスに対する初期の生体防御を担っている．（図は文献 12 より改変）

哺乳動物において，RNA ウイルスに対する初期の生体防御システムは，二つの異なるシグナル伝達経路により巧妙に制御されている[16,19,20]．一つは，Toll 様受容体（TLR-3）を介した経路である（**図 1**：TLR-3 経路）．エンドサイトーシスにより侵入してきたウイルスの核酸（RNA）を，主にエンドソーム内に発現している TLR-3 が認識し，インターフェロン調節因子（IRF-3/7）と NF-κB 転写因子の活性化を引き起こす．その後，各々に活性化された転写因子の働きにより，抗ウイルス活性の中心的な役割を担っている I 型インターフェロン（複数の IFN-α，及び 1 種類の IFN-β），及び炎症性サイトカインが産生誘導され，ウイルスに対する第一線の生体防御を行っている．もう一方は，TLR-3 非依存的に進行する経路（RLR 経路）である[21〜23]．細胞内に移行したウイルスゲノム由来の RNA［複製過程に生じる二本鎖 RNA（dsRNA）など］を，細胞内 RNA センサータンパク質である retinoic acid-inducible gene I（RIG-I），または melanoma differentiation-associated gene 5（MDA-5）（両者を総称して RIG-I-like receptor：RLR）が検知し，その後，IRF-3/7 と NF-κB 転写因子が活性化され，最終的には TLR-3 経路と同様に I 型 IFNs，及び炎症性サイトカインが分泌産生され，細胞内での抗ウイルス免疫を担っている．

3.　ミトコンドリア・アダプター分子の発見

2005 年のほぼ同時期に，日本を含めた四つの研究室から，RLR 経路において RNA センサータンパク質の下流で働く重要な分子（アダプター因子）が発見された[7,24〜26]．特に，アメリカの研究グループからの報告は興味深く，

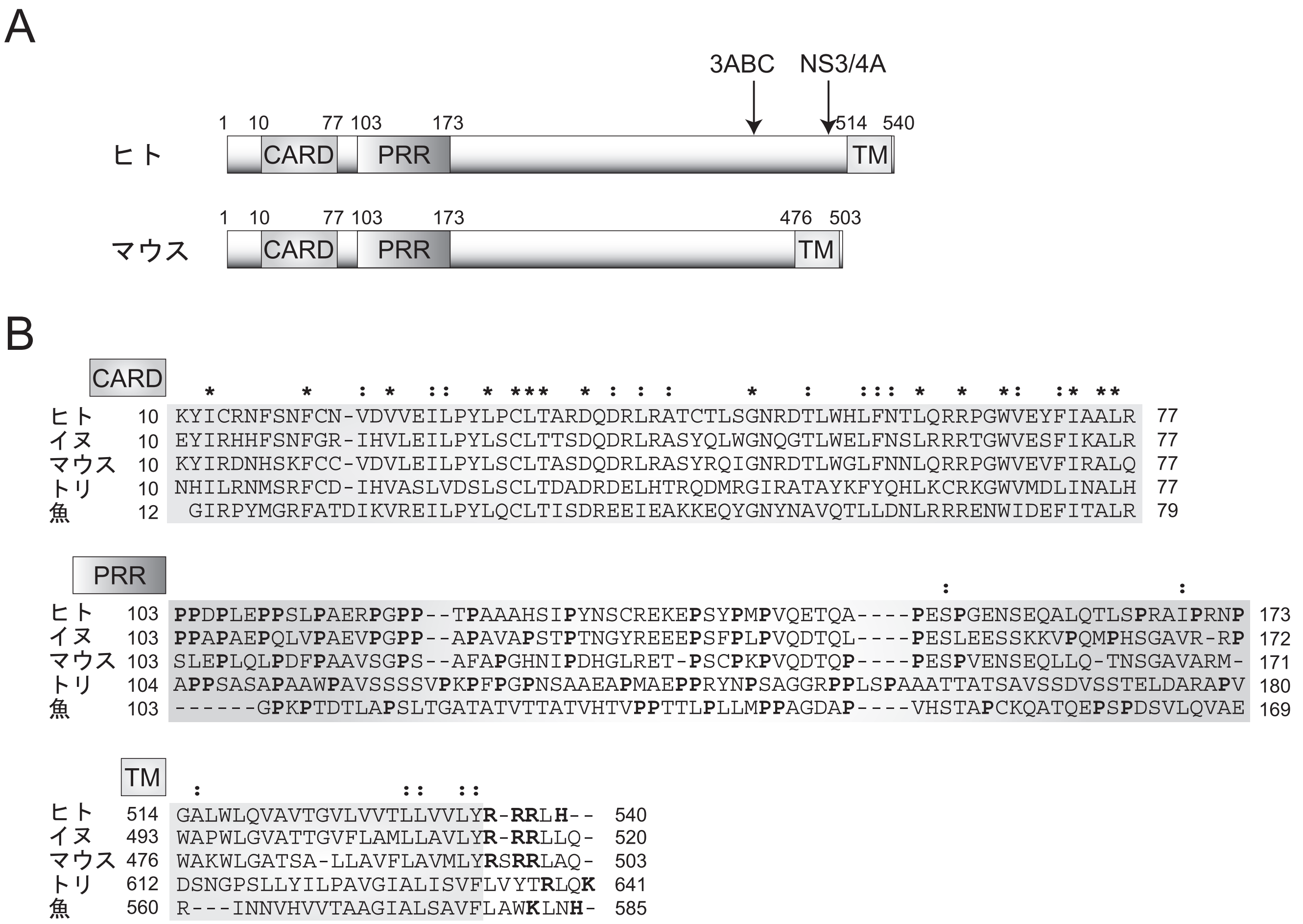

図2 ミトコンドリア・アダプタータンパク質（MAVS）の構造
（A）ヒト，及びマウスMAVSのドメイン構造．MAVSは分子量約6万の内在性膜タンパク質であり，分子のN末端側からCARD，プロリンリッチ（Pro-rich）ドメイン，及び膜貫通領域（TM）が位置し，このTMによりミトコンドリア外膜にアンカーされている．数字はそれぞれのアミノ酸残基を示している．ウイルス由来のプロテアーゼ（NS3/4A，及び3ABC）により切断される位置を矢印で示している．（B）各種生物におけるMAVS各ドメイン内のアミノ酸配列比較．＊は保存されたアミノ酸を表し，：は類似のアミノ酸を示した．トリ，及び魚のアミノ酸配列として，それぞれニワトリとゼブラフィッシュのものを用いた．（図は文献12より改変）

「Mitochondrial antiviral signaling（MAVS[7]；別名IPS-1[24]，VISA[25]，Cardif[26]）はミトコンドリア外膜に局在する内在性膜タンパク質である」という内容であった．その翌年には，大阪大学・審良教授らのグループによるMAVS欠損マウスの解析から，このアダプター分子が抗RNAウイルス免疫における必須の因子であることが個体レベルでも実証され[27,28]，RLR経路におけるウイルス免疫とミトコンドリア間のクロストークの重要性がさらに注目されるようになってきた．

MAVSは，ミトコンドリア外膜に局在する分子量約6万のC末端アンカー型の膜タンパク質（一回膜貫通）であり，そのアミノ末端側に，上流分子であるRIG-I / MDA-5との相互作用に必要なドメイン（caspase recruitment domain：CARD）を有する（**図2A**）．筆者らの実験から，MAVSは通常の生理的条件下，すなわちウイルス非感染状態では単量体としてミトコンドリア膜上に存在しているのではなく，比較的高分子の複合体（分子量約60万程度）を形成し，膜上に存在している[29]．この分子も，他のほとんどのミトコンドリアタンパク質と同様，mtDNAではなく核ゲノムにコードされており，種々の細胞や組織で広範囲に発現していることが確認されている[7,25,26]．これまでのところ，MAVSホモログが脊椎動物間で広く保存されていることも明らかになっている[30〜32]（図2B）．

4. ミトコンドリア上でのMAVSシグナロソームの活性化

前述したウイルス感染に伴うRLR経路の活性化は，細胞内でのRNAセンサー分子によるウイルス由来核酸の認識により開始される（図1）．すなわち，リガンドとの結合により大規模な立体構造変化がRLR分子内にもたらされ[23,33]，それが引き金となりこのタンパク質・核酸複合体

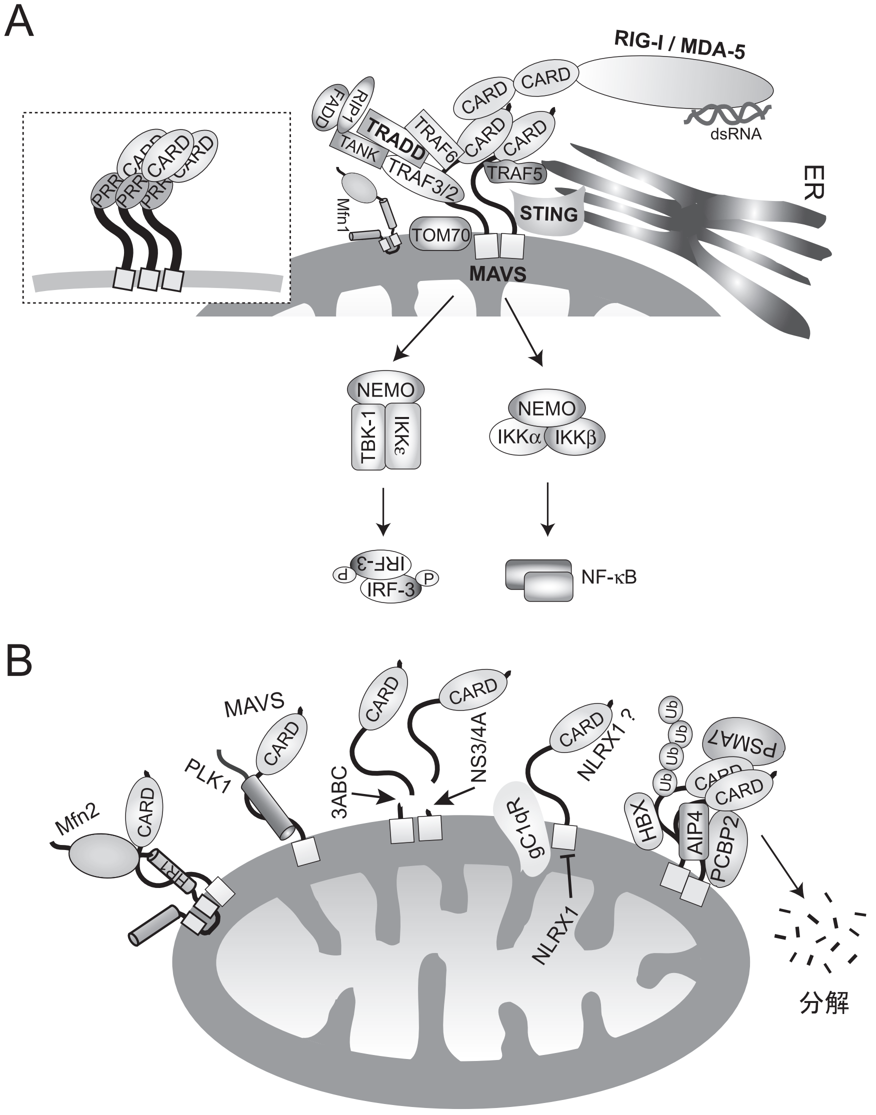

図3　MAVSシグナルの正，及び負の制御機構
（A）RNAセンサー分子（RIG-I，またはMDA-5）のMAVSへの結合は，MAVSの自己活性化をもたらし，MAVSの多量体化を引き起こす（挿入図）．その後，このMAVS分子を足場として下流のシグナル因子群がミトコンドリア上にリクルートされ（MAVSシグナロソームの形成），最終的な抗ウイルス免疫応答を引き起こす．（B）一方では，MAVSは種々の阻害因子により不活性化状態に保たれる．

はミトコンドリア外膜上に局在しているMAVSと，それぞれのCARDドメインを介して結合する．では，この上流からのシグナルを受け取ったMAVSはどのようにして活性化され，またそれは制御されているのだろうか？　実際，この一連のシグナル伝達過程は遷移的な状態を多く含み，例えばMAVS自身の立体構造解析などから直接その様子を明らかにすることは非常に困難である．

そのような背景の中，蛍光分光法を用いた生細胞内でのMAVS活性化機構に関する実験が行われた[34,35]．それら報告では，MAVSはRLRと結合後に自己会合体（二量体）を形成し，その後の転写因子（IRF-3，及びNF-κB）の活性化につながる，というモデルを提唱している．筆者らも，生物発光共鳴エネルギー移動法（BRET）を利用した生細胞内でのMAVS活性化機構について詳細に調べた結果，活性化状態におけるMAVSが多量体を形成することを明らかにしている[36]．しかしながら，その化学量論的な見解では上記と異なり，MAVSは二量体よりもさらに大きな会合体（少なくとも3分子以上の複合体）を形成していると考えている（**図3A**：左挿入図）．興味深いことに，Chenらもウイルス感染により，MAVSがプリオン様高分子凝集体にその構造が転位されるデータを*in vitro*系における実験で示している[37]．実際のところ，生理的な条件下

において本当にこのようなプリオン化（凝集体の伝搬）がミトコンドリア上で起こっているのか多くの議論を残しているが，これまでの異なる実験からも明らかなように，ミトコンドリア外膜上においてMAVS分子の濃縮過程（ホモ多量体化）が以降のシグナル伝達過程に重要であることは間違いないと思われる．

以上のように，ミトコンドリア外膜上におけるMAVSホモ多量体化は，その後の下流の様々なシグナル因子群のミトコンドリア膜上へのリクルートを促し，その結果"MAVSシグナロソーム"と呼ばれる巨大なタンパク質複合体が形成され，この足場を起点とした最終的な抗ウイルス免疫応答につながる（図3A）．これまで数多くの研究者らにより，MAVSシグナロソームの探索がなされてきたが，本稿では紙面の関係上，その一部に関して簡単に紹介する．TNF receptor-associated factor（TRAF）ファミリーの中で，TRAF2，3，及び6はMAVS分子内のPRR領域（図2A）に結合することがわかっており[25,38]，またTRAF5もMAVSと結合することでシグナル伝達カスケードを惹起すると報告されている[39]．他の正制御因子としては，TNF receptor-associated death domain（TRADD）がある．TRADDは，TRAF3，TANK，FADD，及びRIP1などを従えてタンパク質複合体を形成，MAVSと相互作用し，下流の転写因子を活性化する[40]．また，ミトコンドリア外膜膜透過因子の一つであるTom70もMAVSシグナロソームの一員として報告されている[41]．さらに，小胞体タンパク質であるstimulator of interferon genes（STING）もMAVSと相互作用し，MAVSシグナルの正の制御を行っている[42,43]．

5.　MAVSシグナルの負の制御機構

前述の通り，ウイルス感染による宿主細胞内でのMAVSシグナロソームの活性化機構が非常に巧妙に制御されていることからも理解できるように，一方のシグナル終結時や非感染状態においても，別のシステムによりMAVS規制が行われていることが想像される．事実，非活性化状態でのMAVSは，安定した高分子複合体として存在している[29]ことなどからも，種々のアクセサリー分子により保護されていることが推測される．

これまでのところ，RLR経路に作用するいくつかのMAVS阻害因子が報告されており，それら作用機序は，MAVSとの結合を介したものや，MAVS分子の翻訳後修飾によるものもある（図3B）．例えば，NODファミリーに属するタンパク質で唯一ミトコンドリア局在化シグナルを持つNOD様受容体X1（NLRX1）は，ミトコンドリア外膜上に局在し，MAVSとRLRがCARDドメインを介した結合（上記，活性化機構参照）を物理的に阻害し，MAVSシグナル伝達を遮断することがTingらによって報告されている[44,45]．また，gC1qR（別名p32）は，細胞質からミトコンドリア外膜に輸送されることでMAVSと結合し，抗ウイルスシグナルの抑制効果を誘導する[46]．しかしながら，NLRX1及びgC1qR共にそのミトコンドリア局在に関しては賛否が存在し，マトリックスに輸送される報告もなされている[36,47,48]．後者のような場合，これらタンパク質がトポロジー的にミトコンドリア外膜上に存在するMAVSと接触することは考えにくく，新たな因子を介した遠隔的な阻害作用が想像される[49]．

何種類かのウイルス由来プロテアーゼは，ウイルス自身の産生に関わる本来の機能以外にも，宿主細胞中の特定のタンパク質を限定的に消化することで，その免疫システムから免れる戦略をとる．例えば，C型肝炎ウイルス（HCV）のセリンプロテアーゼNS3/4Aは，MAVS分子内の508番目のアミノ酸（システイン残基）（図2A）の直後を切断し，MAVSのミトコンドリア非局在化を生じさせ，その結果RLR経路のシグナル伝達系を損なわせる[26,36,50]．また，A型肝炎ウイルス（異なるシステインプロテアーゼ）も，MAVS切断による免疫回避を行っている[51]．

一方，B型肝炎ウイルスのXタンパク質（HBX）は，これらの機序とは異なり，MAVSのユビキチン化を促進させ，プロテアソーム系を介してMAVSシグナルの負の抑制を行っている[52]．poly（rC）binding protein 2（PCB2）も，E3ユビキチンリガーゼであるAIP4をMAVSのもとにリクルートし三者複合体を形成し，K48-linkedポリユビキチン鎖付加によるMAVSのプロテアソーム系分解を誘引する[53]．上記因子以外にも，Polo-like kinase 1（PLK1）などは，MAVSと直接会合し，MAVS分子のC末端領域のTRAF3結合領域を隔離して，それ以後の下流シグナルを阻止する機序が報告されている[54]．

6.　ミトコンドリア・ダイナミクスと抗ウイルス免疫

一般にミトコンドリアの形態を描写する際，何気なく原核生物ほどの大きさのエダマメ状構造物を思い描く．しかし，生細胞内における実際のミトコンドリア形態は非常に特徴的であり，細胞質全体に管状の網様構造（tubular network）を形成・分布し，絶えず融合と分裂を繰り返しているダイナミックなオルガネラである[55~58]（**図**4A）．哺乳動物においては，ミトコンドリア融合にMitofusin 1（Mfn1），Mfn2，及びOpa1の3種類の核ゲノムにコードされたタンパク質が，一方，分裂にはDrp1，Mff，及びFis1が調節分子として機能していることがわかっている．ところで，このようなミトコンドリアの形態変化にはどのような生理的な意味があるのだろうか？　現在のところ，ミトコンドリア・ダイナミクスは，細胞内でのミトコンドリアの数やmtDNAの安定維持に寄与していると考えられており，アポトーシス[59,60]などとも深いつながりがある．

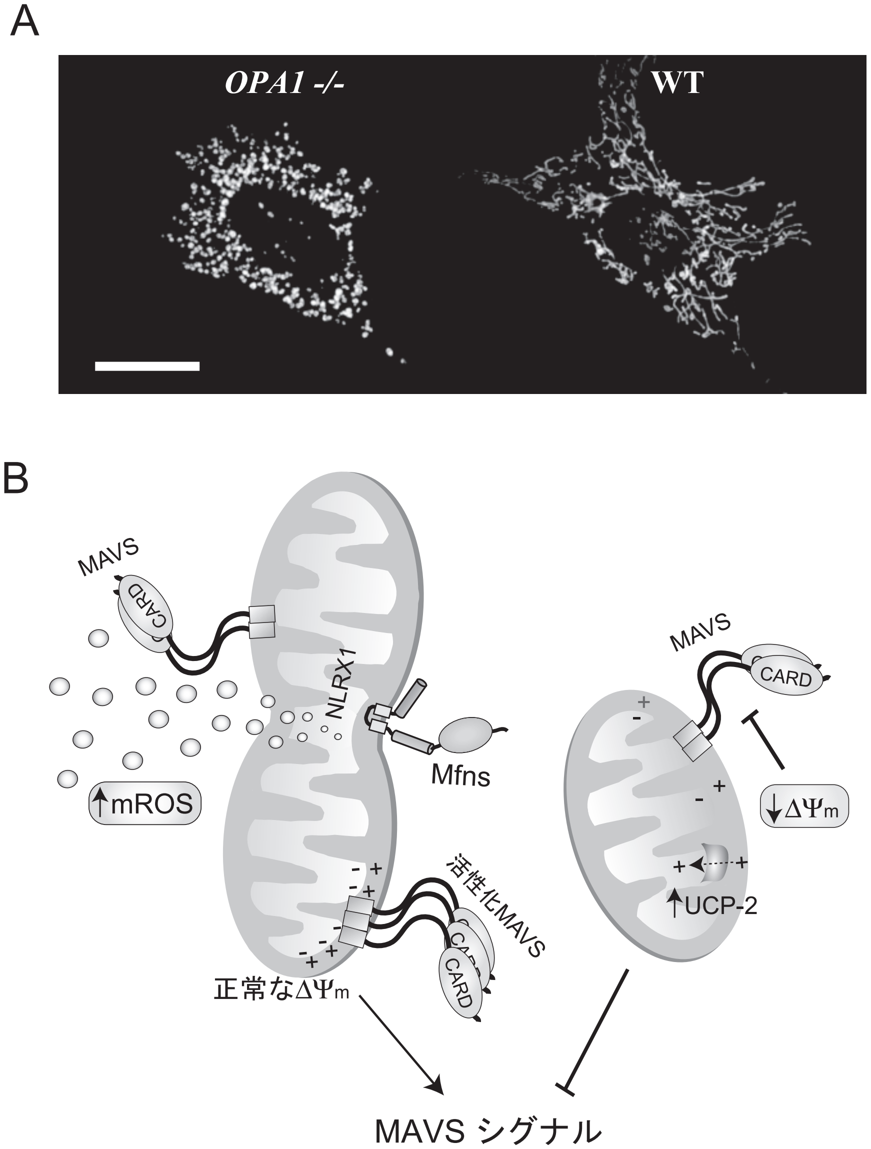

図4　ミトコンドリア・ダイナミクスと抗ウイルス免疫
(A) 細胞内のミトコンドリアの形態は融合と分裂のバランスにより保たれている．写真は，右が野生型のマウス胚繊維芽細胞中のミトコンドリアを観察した様子で，発達したネットワーク上のミトコンドリア（抗体によりmtHSP70を染色）を見ることができる．左は，ミトコンドリア融合に関わる遺伝子*OPA-1*を欠損した細胞で，分裂したミトコンドリアのみが観察される．スケールバー，20 μm．(B) MAVSを介した抗ウイルス免疫とミトコンドリア・ダイナミクスとの相関に関するイメージ図．$\Delta\Psi_m$やmROSは，MAVSによる機能発現に重要である．

さらに，最近の研究成果として，ミトコンドリア・ダイナミクスと抗ウイルス免疫との関連[12]にも目が向けられるようになってきた．

その発端となる発見が，ミトコンドリア融合因子Mfn2のMAVSシグナルへの関与である．2009年に筆者らは，Mfn2がミトコンドリア外膜上でMAVSと分子間相互作用し，MAVSシグナルの阻害因子として機能することを報告した[29]（図3B）．その後，Mfn2はMAVS活性化に伴うホモ多量体化を抑制することでRLR経路における免疫応答を調節していることが判明した[36]．また，Mfn2のアイソフォームタンパク質であるMfn1もMAVSを介した抗ウイルス免疫を調節していることが報告されている[61]．

さらにArnoultらは，ミトコンドリア・ダイナミクスとRLR経路との興味深い報告をしている[62]．彼らは，センダイウイルスで感染した細胞内のミトコンドリアの形態が非感染時より，伸長（ネットワークがより発達した）していることを発見した．その際，Mfn1とOPA1の発現を抑制して，ミトコンドリア融合を阻害すると，IRF-3やNF-κB

の転写活性が減少すること，Drp-1やFis1などのミトコンドリア分裂に関わる因子の発現抑制は，RLR経路の活性化につながることが示されている．

7. ミトコンドリアの生理機能と抗ウイルス免疫

これまで，ミトコンドリア・ダイナミクスがMAVSを介した抗ウイルス免疫と密接に関係していることを紹介してきた．しかしながら，このようなミトコンドリア・免疫間のクロストークは単なるミトコンドリアの形態による問題として片付けることはできるのだろうか？　事実，MAVS欠損のマウス胚繊維芽細胞などは，一見異常なミトコンドリア形態を有していないように思われる[12]．そのため，ミトコンドリアを介した免疫現象を詳細に理解するためには，ミトコンドリア本来の機能，すなわちATP産生，活性酸素種（ROS），さらには内膜電位（$\Delta\Psi_m$）と免疫シグナル伝達との関係について目を向ける必要がある．なぜなら，これら生理機能とミトコンドリア・ダイナミクスとの間には深いつながりがあると考えられているからである．

ミトコンドリア・ダイナミクスと$\Delta\Psi_m$との関係については，Chanらはこれまで，ミトコンドリア融合が正常な$\Delta\Psi_m$の維持に寄与していることを明らかにしていた[63]．筆者らはこの点に着目し，ミトコンドリア融合不全の細胞株（*Mfn1*$^{-/-}$，*Mfn2*$^{-/-}$）や，脱共役剤などを用いて$\Delta\Psi_m$を消失させると，著しくMAVSを介した抗ウイルス応答が損なわれることを見いだした[64]．また，脱共役タンパク質のUCP-2を過剰発現すると$\Delta\Psi_m$の低下を引き起こし，結果的にIRF-3やNF-κBの転写活性が減少した．これらの実験は，ミトコンドリア膜電位維持と抗ウイルス自然免疫との間に密接な関係があることを示唆している（図4B：右図）．さらにウイルス研究以外の興味深い事例として，UCP-2欠損マウスでは，野生型の個体と比較してROSの産生量が増加し，トキソプラズマ感染に対して抵抗性が増したことも報告されている[65]．

ミトコンドリア呼吸活性に伴い生じる活性酸素種（mROS）もまた，RLR経路活性化の一翼を担っている（図4B：左図）．Iwasakiらはオートファジー欠損細胞（*Atg5*$^{-/-}$）を用いて，mROSの上昇がRLR経路のupregulationにつながること，*N*-アセチル-L-システイン（抗酸化剤）処理により，I型IFNsの産生が著しく抑制されることを見いだしている[66]．その他にも，細胞内のROSとRLR経路を介したIRF-3の活性化に関した報告がなされ[67]，今後ますますミトコンドリア・ダイナミクスを介した新たな生理機能が理解されてくると思われる．

8. おわりに

ミトコンドリアは，古くからエネルギー産生の場や，アポトーシス制御に関わるプラットフォームとして生命機能の根幹に位置付けられてきた．さらにこの十年間で，ミトコンドリアが細胞内のウイルス自然免疫とも共役していることが知られるようになってきた．本稿では，特にRNAウイルスに対する細胞内免疫応答について概説したが，このダイナミックなオルガネラの機能発現はこれだけに留まらず，例えば微生物の感染[68~70]やインフラマソーム[71~73]などにおいても十分に存在感を示している．一方では，なぜこのような免疫反応の場としてミトコンドリアが選ばれたのか，それがなぜミトコンドリアでなければならないのか？　この疑問に対する答えはいまだ見つかっていない．

謝辞

まず初めに，本研究を現在まで継続することができたのは，九州大学・川畑俊一郎教授から優先的に研究スペース，予算，また学生の配属を行って頂いた御蔭であります．また，本研究を推進するにあたり，多くの共同研究者の先生方，大学院生，ならびに研究補助員の方々に参加して頂いたことには，この場をお借りして改めて心から厚く御礼を申し上げます．設楽浩志（東京都医学総合研究所），安川武宏（九州大学病院）両博士には御多忙の中，本稿の査読を快く御引き受け頂き，貴重なコメントを頂戴しました．最後に本研究は，科学研究費補助金をはじめ，九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト（P&P），上原記念生命科学財団，倉田記念日立科学技術財団，薬学研究奨励財団，中島記念国際交流財団，武田科学振興財団，花王芸術・科学財団，加藤記念バイオサイエンス振興財団など多数の研究支援を賜り行われた成果であります．

文　　献

1) Attardi, G. & Schatz, G. (1988) *Annu. Rev. Cell Biol.*, 4, 289–333.
2) Ow, Y.P., Green, D.R., Hao, Z., & Mak, T.W. (2008) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9**, 532–542.
3) Wang, C. & Youle, R.J. (2009) *Annu. Rev. Genet.*, **43**, 95–118.
4) Rutter, G.A. & Rizzuto, R. (2000) *Trends Biochem. Sci.*, **25**, 215–221.
5) Gunter, T.E., Yule, D.I., Gunter, K.K., Eliseev, R.A., & Salter, J.D. (2004) *FEBS Lett.*, **567**, 96–102.
6) Bartlett, K. & Eaton, S. (2004) *Eur. J Biochem.*, **271**, 462–469.
7) Seth, R.B., Sun, L., Ea, C.K., & Chen, Z.J. (2005) *Cell*, **122**, 669–682.
8) Scott, I. (2010) *Mitochondrion*, **10**, 316–320.
9) Arnoult, D., Soares, F., Tattoli, I., & Girardin, S.E. (2011) *EMBO Rep.*, **12**, 901–910.
10) Belgnaoui, S.M., Paz, S., & Hiscott, J. (2011) *Curr. Opin. Immunol.*, **23**, 564–572.

11) West, A.P., Shadel, G.S., & Ghosh, S. (2011) *Nat. Rev. Immunol.*, **11**, 389–402.
12) Koshiba, T. (2013) *Biochim. Biophys. Acta*, **1833**, 225–232.
13) Sagan, L. (1967) *J. Theor. Biol.*, **14**, 255–274.
14) Janeway, C.A., Jr. (1989) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **54**, 1–13.
15) Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., Janeway, C.A., Jr., & Ezekowitz, R.A.B. (1999) *Science*, **284**, 1313–1318.
16) Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006) *Cell*, **124**, 783–801.
17) Le Bon, A. & Tough, D.F. (2002) *Curr. Opin. Immunol.*, **14**, 432–436.
18) Iwasaki, A. & Medzhitov, R. (2010) *Science*, **327**, 291–295.
19) Kawai, T. & Akira, S. (2006) *Nat. Immunol.*, **7**, 131–137.
20) Takeuchi, O. & Akira, S. (2009) *Immunol. Rev.*, **227**, 75–86.
21) Yoneyama, M., Kikuchi, M., Natsukawa, T., Shinobu, N., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Akira, S., & Fujita, T. (2004) *Nat. Immunol.*, **5**, 730–737.
22) Yoneyama, M. & Fujita, T. (2009) *Immunol. Rev.*, **227**, 54–65.
23) Loo, Y.M. & Gale, M., Jr. (2011) *Immunity*, **34**, 680–692.
24) Kawai, T., Takahashi, K., Sato, S., Coban, C., Kumar, H., Kato, H., Ishii, K.J., Takeuchi, O., & Akira, S. (2005) *Nat. Immunol.*, **6**, 981–988.
25) Xu, L.G., Wang, Y.Y., Han, K.J., Li, L.Y., Zhai, Z., & Shu, H. B. (2005) *Mol. Cell*, **19**, 727–740.
26) Meylan, E., Curran, J., Hofmann, K., Moradpour, D., Binder, M., Bartenschlager, R., & Tschopp, J. (2005) *Nature*, **437**, 1167–1172.
27) Kumar, H., Kawai, T., Kato, H., Sato, S., Takahashi, K., Coban, C., Yamamoto, M., Uematsu, S., Ishii, K.J., Takeuchi, O., & Akira, S. (2006) *J. Exp. Med.*, **203**, 1795–1803.
28) Sun, Q., Sun, L., Liu, H.H., Chen, X., Seth, R.B., Forman, J., & Chen, Z.J. (2006) *Immunity*, **24**, 633–642.
29) Yasukawa, K., Oshiumi, H., Takeda, M., Ishihara, N., Yanagi, Y., Seya, T., Kawabata, S., & Koshiba, T. (2009) *Sci. Signal.*, **2**, ra47.
30) Biacchesi, S., LeBerre, M., Lamoureux, A., Louise, Y., Lauret, E., Boudinot, P., & Brémont, M. (2009) *J. Virol.*, **83**, 7815–7827.
31) Simora, R.M., Ohtani, M., Hikima, J., Kondo, H., Hirono, I., Jung, T.S., & Aoki, T. (2010) *Fish Shellfish Immunol.*, **29**, 979–986.
32) Xiang, Z., Qi, L., Chen, W., Dong, C., Liu, Z., Liu, D., Huang, M., Li, W., Yang, G., Weng, S., & He, J. (2011) *Dev. Comp. Immunol.*, **35**, 1103–1115.
33) Kowalinski, E., Lunardi, T., McCarthy, A.A., Louber, J., Brunel, J., Grigorov, B., Gerlier, D., & Cusack, S. (2011) *Cell*, **147**, 423–435.
34) Baril, M., Racine, M.E., Penin, F., & Lamarre, D. (2009) *J. Virol.*, **83**, 1299–1311.
35) Tang, E.D. & Wang, C.Y. (2009) *J. Virol.*, **83**, 3420–3428.
36) Sasaki, O., Yoshizumi, T., Kuboyama, M., Ishihara, T., Suzuki, E., Kawabata, S., & Koshiba, T. (2013) *Biochim. Biophys. Acta*, **1833**, 1017–1027.
37) Hou, F., Sun, L., Zheng, H., Skaug, B., Jiang, Q.X., & Chen, Z.J. (2011) *Cell*, **146**, 448–461.
38) Saha, S.K., Pietras, E.M., He, J.Q., Kang, J.R., Liu, S.Y., Oganesyan, G., Shahangian, A., Zarnegar, B., Shiba, T.L., Wang, Y., & Cheng, G. (2006) *EMBO J.*, **25**, 3257–3263.
39) Tang, E.D. & Wang, C.Y. (2010) *PLoS One*, **5**, e9172.
40) Michallet, M.C., Meylan, E., Ermolaeva, M.A., Vazquez, J., Rebsamen, M., Curran, J., Poeck, H., Bscheider, M., Hartmann, G., König, M., Kalinke, U., Pasparakis, M., & Tschopp, J. (2008) *Immunity*, **28**, 651–661.
41) Liu, X.Y., Wei, B., Shi, H.X., Shan, Y.F., & Wang, C. (2010) *Cell Res.*, **20**, 994–1011.
42) Ishikawa, H. & Barber, G.N. (2008) *Nature*, **455**, 674–678.
43) Zhong, B., Yang, Y., Li, S., Wang, Y.Y., Li, Y., Diao, F., Lei, C., He, X., Zhang, L., Tien, P., & Shu, H.B. (2008) *Immunity*, **29**, 538–550.
44) Moore, C.B., Bergstralh, D.T., Duncan, J.A., Lei, Y., Morrison, T.E., Zimmermann, A.G., Accavitti-Loper, M.A., Madden, V.J., Sun, L., Ye, Z., Lich, J.D., Heise, M.T., Chen, Z., & Ting, J.P. (2008) *Nature*, **451**, 573–577.
45) Allen, I.C., Moore, C.B., Schneider, M., Lei, Y., Davis, B.K., Scull, M.A., Gris, D., Roney, K.E., Zimmermann, A.G., Bowzard, J.B., Ranjan, P., Monroe, K.M., Pickles, R.J., Sambhara, S., & Ting, J.P. (2011) *Immunity*, **34**, 854–865.
46) Xu, L., Xiao, N., Lui, F., Ren, H., & Gu, J. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 1530–1535.
47) Arnoult, D., Soares, F., Tattoli, I., Castanier, C., Philpott, D.J., & Girardin, S.E. (2009) *J. Cell Sci.*, **122**, 3161–3168.
48) Muta, T., Kang, D., Kitajima, S., Fujiwara, T., & Hamasaki, N. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 24363–24370.
49) Lei, Y., Wen, H., Yu, Y., Taxman, D.J., Zhang, L., Widman, D.G., Swanson, K.V., Wen, K.W., Damania, B., Moore, C.B., Giguère, P.M., Siderovski, D.P., Hiscott, J., Razani, B., Semenkovich, C.F., Chen, X., & Ting, J.P. (2012) *Immunity*, **36**, 933–946.
50) Li, X.D., Sun, L., Seth, R.B., Pineda, G., & Chen, Z.J. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 17717–17722.
51) Yang, Y., Liang, Y., Qu, L., Chen, Z., Yi, M., Li, K., & Lemon, S.M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 7253–7258.
52) Wei, C., Ni, C., Song, T., Liu, Y., Yang, X., Zheng, Z., Jia, Y., Yuan, Y., Guan, K., Xu, Y., Cheng, X., Zhang, Y., Yang, X., Wang, Y., Wen, C., Wu, Q., Shi, W., & Zhong, H. (2010) *J. Immunol.*, **185**, 1158–1168.
53) You, F., Sun, H., Zhou, X., Sun, W., Liang, S., Zhai, Z., & Jiang, Z. (2009) *Nat. Immunol.*, **10**, 1300–1308.
54) Vitour, D., Dabo, S., Ahmadi Pour, M., Vilasco, M., Vidalain, P.O., Jacob, Y., Mezel-Lemoine, M., Paz, S., Arguello, M., Lin, R., Tangy, F., Hiscott, J., & Meurs, E.F. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 21797–21809.
55) Okamoto, K. & Shaw, J.M. (2005) *Annu. Rev. Genet.*, **39**, 503–536.
56) Chan, D.C. (2006) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **22**, 79–99.
57) Westermann, B. (2010) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 872–884.
58) 小柴琢己，久保山美彩 (2011) 生物物理，**51**，174–177.
59) Suen, D.F., Norris, K.L., & Youle, R.J. (2008) *Genes Dev.*, **22**, 1577–1590.
60) Martinou, J.C. & Youle, R.J. (2011) *Dev. Cell*, **21**, 92–101.
61) Onoguchi, K., Onomoto, K., Takamatsu, S., Jogi, M., Takemura, A., Morimoto, S., Julkunen, I., Namiki, H., Yoneyama, M., & Fujita, T. (2010) *PLoS Pathog.*, **6**, e1001012.
62) Castanier, C., Garcin, D., Vazquez, A., & Arnoult, D. (2010) *EMBO Rep.*, **11**, 133–138.
63) Chen, H., Chomyn, A., & Chan, D.C. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 26185–26192.
64) Koshiba, T., Yasukawa, K., Yanagi, Y., & Kawabata, S. (2011) *Sci. Signal.*, **4**, ra7.
65) Arsenijevic, D., Onuma, H., Pecqueur, C., Raimbault, S., Man-

ning, B.S., Miroux, B., Couplan, E., Alves-Guerra, M.C., Goubern, M., Surwit, R., Bouillaud, F., Richard, D., Collins, S., & Ricquier, D.（2000）*Nat. Genet*., **26**, 435–439.
66）Tal, M.C., Sasai, M., Lee, H.K., Yordy, B., Shadel, G.S., & Iwasaki, A.（2009）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 2770–2775.
67）Soucy-Faulkner, A., Mukawera, E., Fink, K., Martel, A., Jouan, L., Nzengue, Y., Lamarre, D., Vande Velde, C., & Grandvaux, N.（2010）*PLoS Pathog*., **6**, e1000930.
68）Rousset, S., Emre, Y., Join-Lambert, O., Hurtaud, C., Ricquier, D., & Cassard-Doulcier, A.M.（2006）*Cytokine*, **35**, 135–142.
69）Sonoda, J., Laganière, J., Mehl, I.R., Barish, G.D., Chong, L.W., Li, X., Scheffler, I.E., Mock, D.C., Bataille, A.R., Robert, F., Lee, C.H., Giguère, V., & Evans, R.M.（2007）*Genes Dev*., **21**, 1909–1920.
70）West, A.P., Brodsky, I.E., Rahner, C., Woo, D.K., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Walsh, M.C., Choi, Y., Shadel, G.S., & Ghosh, S.（2011）*Nature*, **472**, 476–480.
71）Iyer, S.S., Pulskens, W.P., Sadler, J.J., Butter, L.M., Teske, G.J., Ulland, T.K., Eisenbarth, S.C., Florquin, S., Flavell, R.A., Leemans, J.C., & Sutterwala, F.S.（2009）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 20388–20393.
72）Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M.T., Brickey, W.J., & Ting, J.P.（2011）*Nat. Immunol*., **12**, 408–415.
73）Zhou, R., Yazdi, A.S., Menu, P., & Tschopp, J.（2011）*Nature*, **469**, 221–225.