

## 2. 肝細胞内 RIG-I により制御される HCV 感染

齋藤 剛, Michael Gale Jr.

ワシントン大学医学部 免疫学部門

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は急性肝炎を発症した後、慢性化することにより、肝硬変、肝不全、肝細胞癌を引き起こす。HCVは慢性感染性を成立させるために、さまざまな方法で宿主の自然免疫、獲得免疫システムから逃避することが知られている。宿主ウイルス感染細胞は、病原体特有の病原体関連分子パターン (pathogen-associated microbial patterns; PAMPs) を、細胞膜上または細胞質内のパターン認識受容体 (pattern recognition receptor; PRR) を介して認識し、種々の炎症性サイトカイン、1型インターフェロン (IFN) の産生を誘導することによりウイルス増殖の抑制、排除を行う。HCVはこの宿主の自然免疫系のシグナル伝達を阻害することや免疫細胞の機能低下を引き起こすことにより、効率的に慢性感染化する。さらに慢性C型肝炎に対する現在の標準的治療である1型IFN療法は、肝細胞膜上にある1型IFNレセプターを介して約300種類のIFN誘導遺伝子 (ISG) と呼ばれる遺伝子群の発現を誘導することにより抗ウイルス効果を発揮するが、HCVは細胞内自然免疫シグナル伝達を阻害することにより、本来ならばそれによって活性化されるエフェクター経路 (IFNシグナル伝達) やエフェクター分子 (ISG) を不活化することでIFN療法にたいしても抵抗性を示す。このため現在の標準的IFN療法では著効例はC型肝炎患者の約5割にのみとどまる。本稿ではHCVに対する自然免疫シグナル伝達とウイルスのその逃避機構のメカニズムを中心に我々の結果も含めた最新の知見について解説する。

### 1. はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) は約9.6Kbの一本鎖RNAウイルスでフラビウイルス科ヘパシウイルス属に分類される。レトロウイルスを除いては人に慢性感染する唯一のRNAウイルスである。HCV急性感染 (急性C型肝炎) はほとんどの症例で無症状、ないしは軽度の倦怠感、黄疸といった軽い肝炎症状を呈するのみであるが、問題は高率に慢性肝炎に移行することにある。慢性C型肝炎患者は感染後15-40年の経過で肝硬変 (肝不全) へと陥る<sup>38)</sup>。さらに肝硬変患者は年5%の割合で肝細胞癌を発症する。現時点で世界中で約2億人以上がHCVに慢性感染している<sup>55)</sup>。幸

い本邦においては新規感染者数は減少傾向にあるが、アメリカ合衆国においては薬物中毒者を中心としてなお一年に約3万人の新規感染者数の増加を見ている<sup>11)</sup>。さらにはエジプトなどでは全国民の20%がHCV感染者であることも報告されている<sup>2,55)</sup>。このようにHCV感染症はHIV感染症と並ぶ世界中でもっとも深刻な公衆衛生上の問題である。またHCV感染症に対しての現在の治療法である24週-48週間のpegylated (PEG化) IFN- $\alpha$  とリバビリンの組み合わせによる治療奏効率は約50%と低く治療に抵抗性である<sup>21)</sup>。この高額なIFN療法や肝癌に対する肝移植等、HCVに関連する医療コストも莫大なものであり、われわれが最も早急に解決しなければならない感染症のひとつである。

一過性感染で病態が収束するのであればHCV感染症は公衆衛生上の問題になりえない。ではHCV感染症の問題点である慢性化のメカニズムとは何か?さまざまな要因が挙げられるが、弱い細胞障害性 (約20%患者が高ウイルス血症であるにもかかわらず、肝細胞逸脱酵素の上昇、組織学的に炎症所見を認めない)、自然免疫、獲得免疫からの逃避などが慢性化に寄与していると考えられている<sup>38)</sup>。この

### 連絡先

H578 HSB 1959 N.E. Pacific St Seattle, WA 98195-7650

ワシントン大学医学部 免疫学部門

TEL: 206-685-8289

E-mail: saitot@u.washington.edu

免疫機構からの逃避機構には HCV によって引き起こされる宿主免疫機能の異常に加え, RNA ウイルスであるがゆえの高い変異率などのウイルス側因子も大いに寄与していると推測されている。

一般に自然免疫機構は非特異的で病原体に対して包括的な応答と規定されている。これには炎症, 補体系, ナチュラルキラー細胞による非特異的細胞障害, 樹状細胞, 単球, 好中球等による病原体の貪食などに加え, 感染細胞 PRR が病原体特有の PAMPs を認識し種々の炎症性サイトカイン, 内因性 I 型 IFN の産生を誘導する自然免疫シグナル伝達が含まれる。自然免疫シグナル伝達により産生される 1 型 IFN や ISG は, HCV だけでなく多くのウイルスの排除に非常に重要な役割を果たすとともに獲得免疫の確立においても重要であると考えられている<sup>5,21,36,42,54,55</sup>。HCV 感染制御において, 肝臓での自然免疫機構の重要性はチンパンジーを用いた解析によりすでに明らかになっている。HCV の動物感染モデルであるチンパンジーでは, ヒトに比べて慢性化率ははるかに低く, 急性一過性感染となるケースが多い。この急性一過性感染例における解析では肝臓での様々な ISG の発現が感染直後から見られる<sup>6</sup>。さらに急性感染の後に慢性化したケースとウイルス排除例を比べると, 排除例では感染後早期に ISG の発現が強く見られ, さらに HCV 特異的 CD4+T や CD8+T 細胞が誘導され, これらが HCV の排除に関与していると考えられている<sup>61,65,66</sup>。このようにチンパンジーモデルではヒトに比べてより効果的に自然免疫とそれに続く獲得免疫が誘導され, 結果として高いウイルス除去率へとつながっている。よって, HCV に対する宿主の自然免疫機構とそれに対するウイルス逃避機構を分子レベルで理解することは, HCV に対する新たな抗ウイルス薬やワクチンの開発などの治療戦略において重要となる。本稿では, HCV 感染を制御する宿主自然免疫シグナル伝達とウイルスによる自然免疫からの逃避の分子機構に焦点をあてて概説する。

## 2. 肝細胞における HCV 感染認識機構

肝臓には肝実質細胞の他に, 類洞内皮細胞, クッパー細胞, 星細胞 (伊東細胞), 胆管上皮細胞が存在するが, HCV が感染するのは肝実質細胞 (肝細胞) である。はたして HCV が肝細胞に到達し, 侵入, 複製, 新たな感染粒子の放出といった一連のウイルスのライフサイクルの中で, 宿主肝細胞はこれを認識し排除するメカニズムを有しているのだろうか? 言い換えれば, HCV は肝細胞の PRR により認識される PAMPs を有しているののだろうか? ウイルス感染に対する自然免疫病原体認識機構は大きく分けて Toll like receptor (TLR) ファミリーと Retinoic Acid Inducible Gene-1 (RIG-I) Like Helicase (RLH) ファミリーに大別される<sup>1</sup>。TLR や RLH などの PRR は, PAMPs を認識後シグナル伝達を活性化し I 型 IFN や pro-inflammatory (炎症

誘発性) サイトカインの産生を通じて, 感染細胞やその周囲の細胞で抗ウイルス状態を誘導する。

TLR は細胞膜上に発現しており, 哺乳類から昆虫まで様々な動物や植物で PRR として機能している。ヒトではそれぞれ異なる PAMPs を認識する 10 種類の TLR 分子が知られている<sup>1</sup>。機能とシグナル伝達経路が明らかにされているもののうちでは TLR1,2,4,5,6 は細胞膜表面でそれぞれリポ蛋白, リポ多糖, フラジェリンをそれぞれ認識する。TRL3,7,8,9 は主にエンドソーム内の 2 本鎖 RNA, 一本鎖 RNA, CpG DNA など病原体の核酸成分を認識する。一方 RLH は細胞質内に存在する RNA PAMPs を認識する<sup>71,72</sup>。

HCV の TLR システムによる認識に関してはいくつかの報告があり, HCV の構造蛋白質の 1 つであるコア蛋白質や一部の非構造蛋白質は TLR2 または 4 を介してシグナル伝達経路を活性化することなどが報告されている<sup>14-16</sup>。しかしながら肝細胞における TLR システムの発現状態を見てみるとすべての TLR の mRNA レベルでの発現は確認できるものの蛋白レベルでは発現はきわめて低く, リガンドに対する反応も非常に弱いと報告されている<sup>25,41,58</sup>。さらに TLR シグナル伝達のアダプター分子である Interferon Regulatory Factor (IRF) 7 の発現パターンを見てみると胸腺や脾臓などの免疫臓器では高い発現レベルを示しているのとは対照的に, 肝臓ではほとんどその発現が認められない<sup>52</sup>。IRF-7 は TLR3 を除くすべての TLR シグナル伝達のアダプター分子である MyD88 とエンドソーム膜上細胞質側でシグナル伝達複合体を作り, TLR とリガンドの結合により活性化され, 核に移行して 1 型 IFN (主に IFN  $\alpha$ ) の産生を誘導する<sup>23</sup>。これら TLR のリガンドに対する反応性やその下流分子の発現パターンなどの結果から, 肝細胞における TLR システムは HCV PAMPs に対する PRR としては機能していないと推測される。実際, RNA ウイルス感染症においては TLR システムは形質細胞様樹状細胞 (pDC) に特化した PRR として機能しており<sup>12</sup>, その他の細胞, 臓器ではむしろ細胞質に存在する RLH が局所感染の制御に重要であると考えられている<sup>29,31</sup>。

果たして感染肝細胞においては RLH が自然免疫監視装置として HCV の制御に重要な役割を果たしているのだろうか? その答えはイエスである。我々は以前, HCV の非構造蛋白質の一つである NS3/4A が IFN- $\beta$  promoter stimulator-1 (IPS-1) を切断し, RIG-I/MDA5 シグナル伝達を遮断することを報告した<sup>18,19,26,43</sup> (図 1)。これは間接的ではあるが, HCV はその複製や慢性感染のために肝細胞内の RLH 自然免疫シグナル伝達を遮断する必要があることを強く示唆する。極論すれば仮に HCV に自然免疫シグナル伝達を遮断する能力がなければ, 感染症として人類に認識される事すらなかったかもしれない。

RLH ファミリーには現在までのところ RIG-I, Melanoma Differentiation-Associated Gene-5 (MDA5),

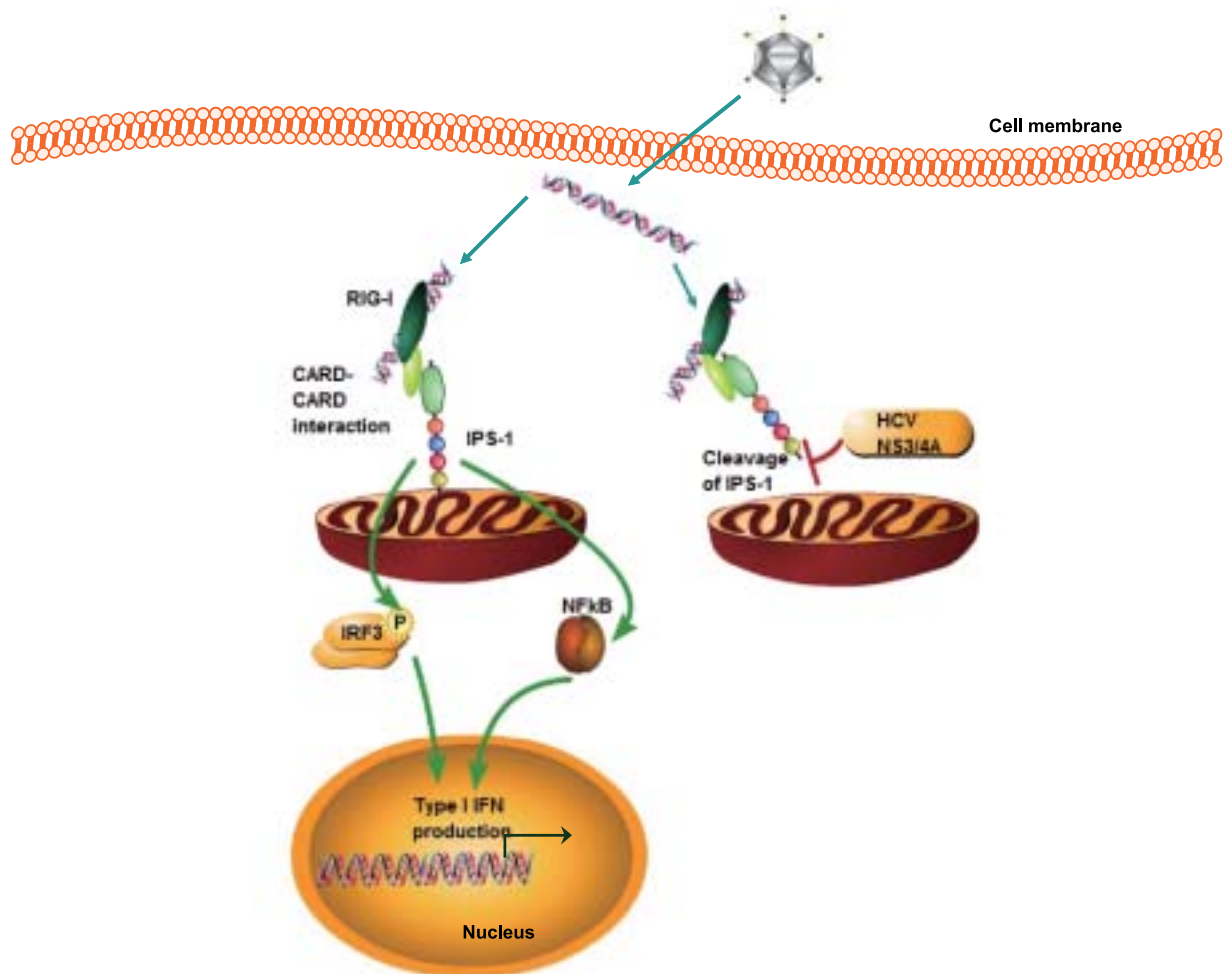


図1 ウイルス感染における細胞内ウイルスゲノム認識機構

RNA ウイルスゲノムは感染細胞内において、RIG-I like helicases (RLHs)によって認識され、シグナル伝達経路が活性化される。ミトコンドリア膜上のIPS-1はシグナル伝達においてIRF-3やNF-kBなどの転写因子を活性化することで、抗ウイルスサイトカインであるI型IFNの産生を誘導する。HCVのNS3/4AプロテアーゼはIPS-1を切断することによりRLHシグナル伝達経路を遮断し、IFNの産生を阻害する。

Laboratory of Genetics and Physiology 2 (LGP2)が知られている<sup>71)</sup>。これらの分子はDEXD/H-box RNAヘリカーゼファミリーに属し、RNAウイルスの感染の細胞質での監視装置として機能している。RLHはRNAヘリカーゼドメインとC末端に制御ドメイン(Repressor Domain; RD)をもつ。さらにRIG-IとMDA5はN末端に2つのcaspase-recruitment domains (CARDs)をもつ。このCARDsはミトコンドリア膜上の下流アダプター分子である同じくCARDを持つIPS-1 (VISA, CARDIF, MAVSとも呼ばれる)とのCARD-CARD結合に重要である。LGP2はCARDをもたないことから、単独でRNAウイルス感染のセンサーとして働いている可能性は低く、むしろRIG-IやMDA5シグナル伝達の調節に関与していると考えられてい

るが、それがポジティブまたはネガティブに作用しているのかははまだ結論が出ていない<sup>35,56,67,71)</sup>。RIG-IとMDA5はきわめて類似した構造を持つが、それぞれ特徴的なRNAウイルス認識メカニズムを持つ。RIG-I、MDA5はリガンドを認識後、共通のアダプター分子であるIPS-1へシグナルを伝達する<sup>32,46,59,68)</sup>。IPS-1は多くの分子を巻き込みシグナル伝達複合体を形成し、IRF-3とNF-kBの活性化を通じて、I型IFNや炎症誘発性サイトカインの産生を促進する<sup>40,53)</sup>。

RIG-Iは主に一本鎖のウイルスRNAを好んで認識し、一方MDA5は比較的長い(>5Kb)二本鎖RNAを選択的に認識することが報告されている<sup>30,31)</sup>。一部でオーバーラップがあるものの、RNAウイルスは自然免疫シグナル伝達に

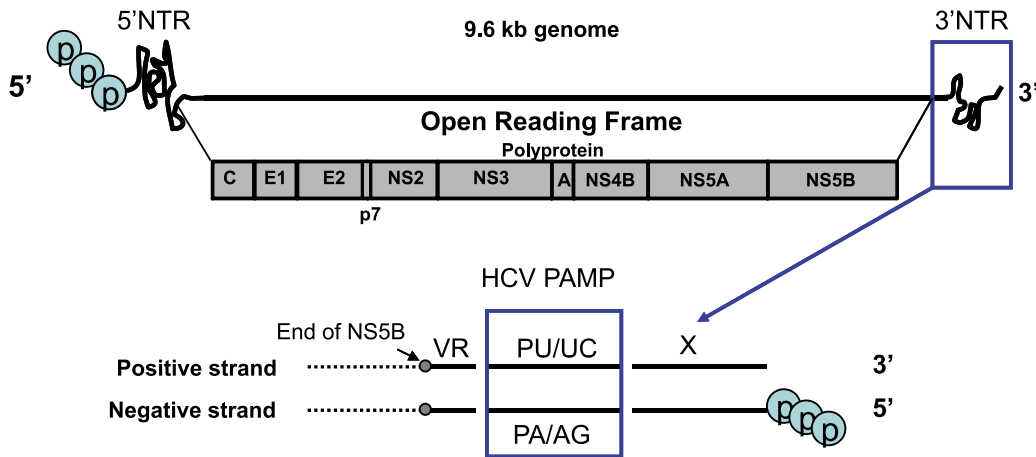


図2 HCV ゲノム 3 末端非翻訳領域の RIG-I PAMP モチーフ

HCV のゲノムは約 9.6kb 長で 5 末に 3 リン酸をもつ。5 末端非翻訳領域 (5' NTR) または 3 末端非翻訳領域 (3' NTR) は高次構造をとり、それぞれ蛋白翻訳開始、または RNA の複製開始において重要な機能を果たしている。3' NTR 内には Uridine に富む PU/UC 領域があり、この領域またはそのマイナス鎖である PA/AG が HCV の PAMP として RIG-I により認識される。

において RIG-I または MDA5 依存性へと大別できる<sup>42)</sup>。HCV 感染においては RIG-I または MDA5 のどちらがセンサーとしての役割を果たしているのだろうか? この疑問に答えるために、我々は近年樹立された培養細胞において、感染、複製する HCV 感染培養系 (JFH-1 株) が高分化型肝細胞癌由来の Huh7 細胞と比べ Huh7.5 細胞で効率よく複製することに注目した。Huh7.5 細胞は Huh7 細胞をベースに作製された HCV サブゲノムレプリコン細胞を低濃度の IFN 処理によって HCV サブゲノム RNA を排除 (cured cell) することにより選択された、HCV 複製の感受性の非常に高い細胞株である<sup>7)</sup>。この効率のよい複製のメカニズムとして我々は Huh7.5 細胞の RIG-I はシグナル伝達に重要な部位に遺伝子変異を持ち、ウイルスゲノムを認識するもののシグナル伝達を活性化しないことを報告した<sup>60)</sup>。また我々は Huh7.5 細胞の MDA5 をクローニングし、その機能が正常である事も明らかにした。以上の結果から、HCV 感染症においては RIG-I シグナル伝達が HCV の感染制御に重要な役割を果たしており、MDA5 はおそらくその制御に関与していないことが強く示唆された。

### 3. RIG-I によって認識される HCV 感染

RIG-I は HCV 感染をどのように認識しているのだろうか? RIG-I の発見後、世界中で精力的に機能解析とリガンドに関する研究がなされてきた<sup>72)</sup>。これらの研究成果の蓄積により RIG-I は 21 ヌクレオチドより長い、その 5 末端に 3 リン酸 (5'ppp) をもつ一本鎖 RNA のみを RD または C terminal domain (CTD) で認識することが明らかにされた<sup>24,33,45,50)</sup>。一方で 5'ppp を有していても宿主 mRNA のように Cap 修飾された RNA は RIG-I に認識されないことから

修飾 RNA の構造上の違いが、自己と非自己 RNA の区別のメカニズムとして働いていると考えられている<sup>24,50)</sup>。West Nile Virus など多くのウイルスは自己のゲノム内に Capping 酵素の遺伝子をコードしており、これは効率よいウイルス蛋白翻訳のためのメカニズムであると考えられていた。しかし RIG-I のリガンド認識のメカニズムが明らかになるにつれて、Cap 修飾は宿主の自然免疫機構から逃れるためのウイルスの戦略の一つであることも浮き彫りとなった<sup>50)</sup>。また RIG-I の 2 本鎖 RNA 認識においては、5 末端の 3 燐酸は要求されず、むしろ 5 末端または 3 末端の突出 (overhanging) などの構造によりリガンドの効力が規定されるということも明らかになっている<sup>63,72)</sup>。これらの分子生物学的研究成果は我々に多くの RIG-I による RNA ウイルス認識機構に関するヒントをもたらした。

HCV ゲノムは一本鎖の約 9.6Kb の RNA で、5'ppp を有しかつ Cap 修飾を受けていない (図 2)。これは RIG-I のリガンドの必要条件を満たしている。では HCV ゲノムのどの部分が RIG-I のリガンド、すなわち PAMP として機能しているのだろうか? 我々は当初、RIG-I が RNA ヘリカーゼファミリーのひとつであることから、HCV のゲノム内の 2 次構造を RIG-I ヘリカーゼドメインが認識し高次構造を解きほぐす過程でシグナル伝達を活性化するものと想像していた<sup>60)</sup>。HCV ゲノムの 5 末端非翻訳領域 (5'NTR) または 3 末端非翻訳領域 (3'NTR) は高次構造をとることがすでに知られており<sup>8,34,44)</sup>、我々はこれらの領域が HCV の PAMPs、言い換えれば RIG-I のリガンドであるであろうと推測していた。しかし試験管内で T7RNA ポリメラーゼ転写 (転写産物は必ず 5'ppp を持つ) により作成した 3'NTR RNA はほぼ同じ長さの 5'NTR RNA に比べ非常に強力に

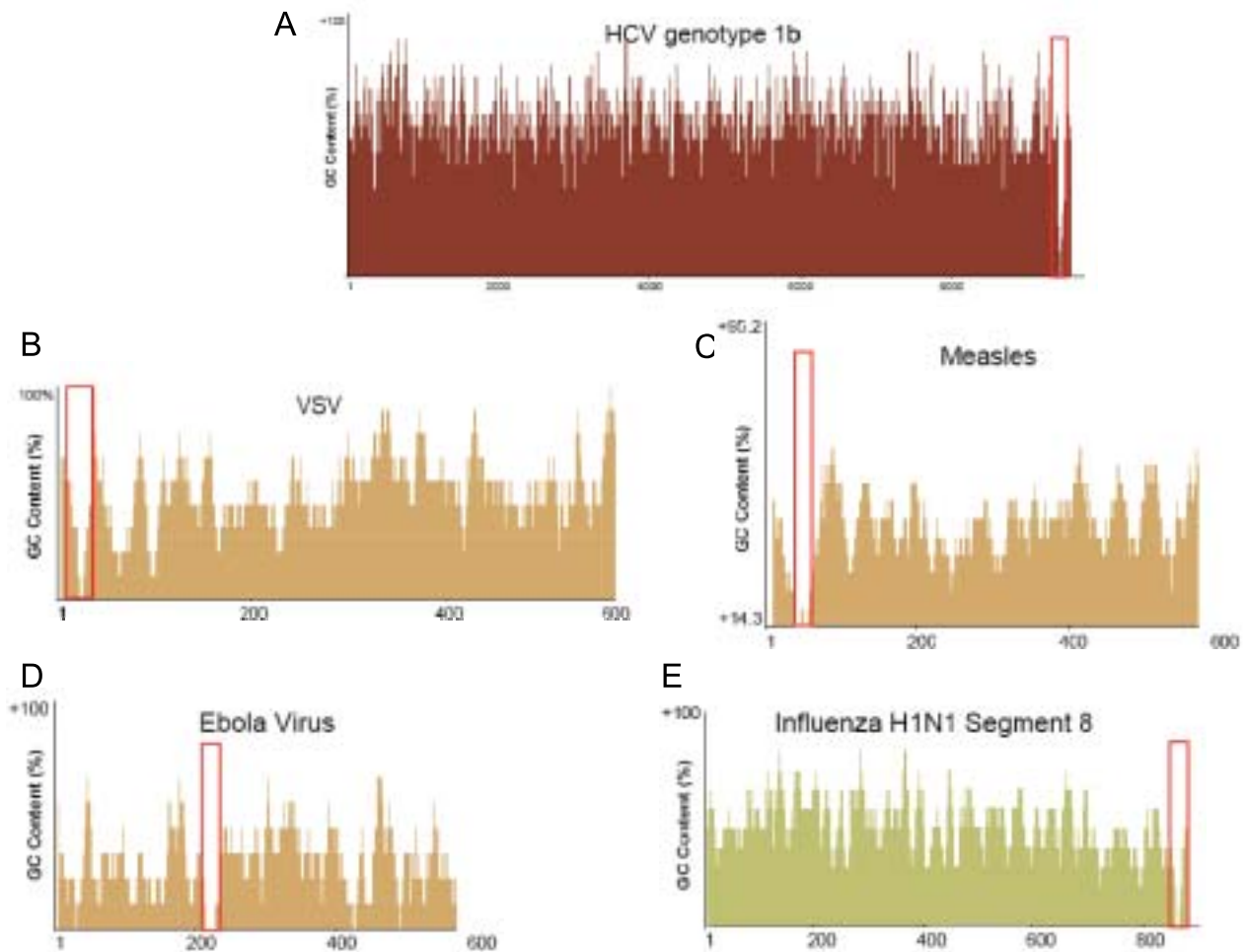


図3 RIG-Iにより認識されるRNAウイルスゲノムのPAMPs

A. HCVのPAMPは3' NTR内のUridineに富む領域としてあらわされる。B-D; RIG-Iによって認識されるその他のRNAウイルスゲノムの一部。これらのウイルスのゲノム内にもAdenosineまたはUridineに富むPAMP領域が認められる。

B; 水泡性口内炎ウイルス (VSV), C; 麻疹ウイルス (Measles), D; エボラ出血熱ウイルス (Ebola), E; インフルエンザウイルス (Influenza)。

RIG-Iシグナル伝達を誘導することから<sup>56)</sup>, RIG-Iの一本鎖RNA認識において, 5'pppや塩基数以外にシグナル伝達活性に関与する因子が存在すると考えられた。これは包括的かつ非特異的と考えられている自然免疫におけるPAMPsの認識に, ある程度規則性(パターン)があることを意味する。先にも述べたとおり, RNAウイルスはRIG-Iによって認識されるものとMDA5によって認識されるものに分けられる<sup>31,50,51)</sup>。これらもRIG-Iが5'末端の修飾以外にRNAの分子パターンを選択的に認識している可能性を強く示唆している。我々は構造解析が十分にされているHCVゲノムをツールとしてこの分子パターンを明らかにすることを試みた。試験管内で作製した9.6Kbの全長HCV RNAを細胞内にトランスフェクションシリアルシフターゼレポーター系でIFN $\beta$ プロモーター活性を測定したところ, 有意な上昇を認めた。この結果はHCVゲノム内にRIG-Iシグナ

ル伝達を活性化するモチーフがあることを示唆している。そこで我々はHCV RNAゲノム内のRIG-Iによって認識される構造を同定するため, HCVゲノムを細分化し, 同じ測定系を用いてIFN $\beta$ プロモーター活性を比較したところ, 最終的に3'NTR内の約100ヌクレオチド長のpolyU/UCストレッチ(PU/UC)がHCV PAMPであることを発見した<sup>57)</sup>。PU/UCはこれまでの報告によりすべてのHCV遺伝子型に存在しRNA複製に欠かせないことが知られている<sup>70,73)</sup>。データベース検索においてこのような長いUridine配列はHCVに特異的であることも判明した。以上のことから, PU/UCがRIG-Iによって認識されるPAMPsとして機能している可能性が示唆された。PU/UCは高次構造をとらず完全な一本鎖領域であると同時に80-90%の塩基がUridineである。さらに興味深い事に, HCV RNA複製過程において合成される, このPU/UCのマイナス鎖である

PA/AGも同様にIFN  $\beta$ プロモーターを活性を著明に上昇させた。これらの結果から我々はRIG-IはUridineまたはadenosineリッチな一本鎖RNAを好んで認識し、シグナル伝達経路を活性化することを明らかにした<sup>57)</sup>(図2)。一方、同様に試験管内で作成したHCVゲノムの最も3'末端側に位置する非常に保存された3つのステムループ構造を持つX領域RNAは5'pppを有するにもかかわらず、IFN  $\beta$ プロモーターの活性化をまったく認めない。RIG-Iとの結合も認められなかった<sup>57)</sup>。これらの結果は一本鎖RNAの認識において5'pppは必要条件であるが、十分条件ではないことを示している。

RIG-Iによって認識されると報告されている他のRNAウイルスもHCV同様のPAMPsが存在するかを見てみたところ、これらのウイルスゲノム内にもHCVのPAMP同様に、UridineまたはAdenosineに富んだ領域が認められた<sup>57)</sup>(図3)。例をあげると、麻疹ウイルスや狂犬病ウイルスのリーダー配列がRIG-Iシグナル伝達を効果的に活性化することはすでに報告されていたが<sup>13,50,51)</sup>、この領域はまさにUridineまたはAdenosineに富んでいた。HCV PU/UC領域はその長さや塩基配列がウイルスの複製に重要であり、宿主細胞はそれを逆手に取りPAMPsとして認識する。同様に麻疹ウイルスや狂犬病ウイルスのリーダー塩基配列もRNA複製に重要であり、ここに宿主とウイルスの戦略が交差していることがわかり非常に興味深い。さらにほかのRIG-I依存性ウイルスのうち、そのライフサイクルがよく検討されている一本鎖マイナス鎖RNAウイルスである水泡性口内炎ウイルス(Vesicular stomatitis virus; VSV)ゲノムを見てみるとやはりUridineまたはAdenosineに富む領域がリーダー配列内に認められた。VSVは一本鎖マイナス鎖RNAを鋳型にしてメッセンジャーRNA(mRNA)を合成するが、面白いことにリーダー配列以外の蛋白をコードする領域のmRNAはウイルスによってコードされているRNA依存性RNAポリメラーゼによってすべてCap修飾される<sup>3)</sup>。これらのCap修飾されたウイルスmRNAは先に述べたようにRIG-Iによって認識されない。ここでも宿主はウイルスの転写、複製のメカニズムの盲点を自然免疫センサーを通じて目ざとく認識している様子が伺える。

細胞内HCVのライフサイクルのうちどの時点でRIG-IがHCV PAMPsを認識するのであろうか? HCVは培養細胞に感染後、小胞体膜上で蛋白合成を開始し、約24時間後にはこれらのHCV蛋白質が脂肪滴付近の小胞体膜構造(Membranous Web; MW)近傍に認められることがわかっている<sup>49)</sup>。さらに詳細な電子顕微鏡写真と共焦点顕微鏡による観察によると、HCV複製コンプレックスはMWで囲まれた非常に閉鎖された環境に存在していることが明らかになった<sup>47)</sup>。言い換えれば複製コンプレックス内には相対的に高濃度のHCVゲノムRNAが存在する。ではたしてRIG-Iはこの閉鎖された複製コンプレックス内に入り込

みHCV PAMPを認識できるのであろうか? 今後の課題として細胞内RIG-IとHCVゲノムまたは複製コンプレックスの局在を詳細に検討する必要がある。

#### 4. HCVの宿主自然免疫シグナル伝達に対する戦略

HCVの非構造蛋白の一つであるNS3/4Aプロテアーゼは、HCVポリ蛋白質のプロセッシングに必須である<sup>4)</sup>。これに加え、NS3/4Aはミトコンドリア膜上にも一部局在し、アダプター分子であるIPS-1を切断することで、RIG-Iシグナル伝達経路を遮断する<sup>18,19,43)</sup>。我々の培養細胞モデルでの検討では感染後48時間でHCVはIPS-1の切断を完全に完了することが分かっている<sup>43)</sup>。つまり慢性化を防ぐためにはRIG-Iは感染直後から48時間後までの非常に限られた時間で効果的にシグナル伝達経路を活性化する必要がある。この時点より後ではいかにRIG-Iが効果的にHCV PAMPを認識しても、抗ウイルス状態を確立するためのシグナル伝達は機能しない。つまり48時間後からはHCVの排除は獲得免疫機構を含む感染細胞外因子に依存することになる。しかしRLHやTLRシグナル伝達によって産生される1型IFNは、樹状細胞の活性化やT、B細胞の成熟など獲得免疫の誘導に必須であると考えられているため、減弱した効果しか期待できないかもしれない。

実際にHCV感染患者における樹状細胞、T細胞、B細胞などの免疫細胞機能不全についてはいくつかの報告がある。慢性C型肝炎患者の肝組織では肝臓内に遊走しているpDCが認められる<sup>37)</sup>。pDCは局所での感染細胞の除去に重要と考えられているナチュラルキラー細胞(NK細胞)、ナチュラルキラー細胞T細胞(NKT細胞)、細胞障害性T細胞(CTL)の活性化に重要な役割を果たす。さらにpDCには破壊されたウイルス感染細胞成分を取りこみ、肝局所でTLRシグナル伝達を介して大量のIFN分泌を誘導しウイルスの制御に寄与することが期待される。しかしHCVはpDC、NK細胞、NKT細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞の数的、機能的異常を惹起することが報告されている<sup>27,28,48,69)</sup>。今までのところHCVがpDC、NK細胞、NKT細胞に感染するという明確な証拠はなく、これらの細胞においてHCVがどのように機能異常を引き起こしているかは明らかでなく、今後メカニズムの詳細な解明が待たれる。

一方でHCVは唯一の現在の治療薬であるIFN療法にも強い抵抗性を示す。感染細胞においてRIG-Iシグナル伝達により産生された内因性IFNや、または治療薬として使われている外因性IFNは感染細胞やその周囲の感染・非感染細胞膜上のI型IFN受容体に結合しJak-STATシグナル伝達系を活性化し、ISGの発現を誘導することにより抗ウイルス状態を確立する<sup>21)</sup>。しかし多くの報告によりHCVの構造、非構造蛋白質がこのJak-STATシグナル伝達やISGの活性を阻害する事が知られている<sup>55)</sup>(図4)。例えばHCVコア蛋白質は直接STAT1の分解を促進したり、STAT1を

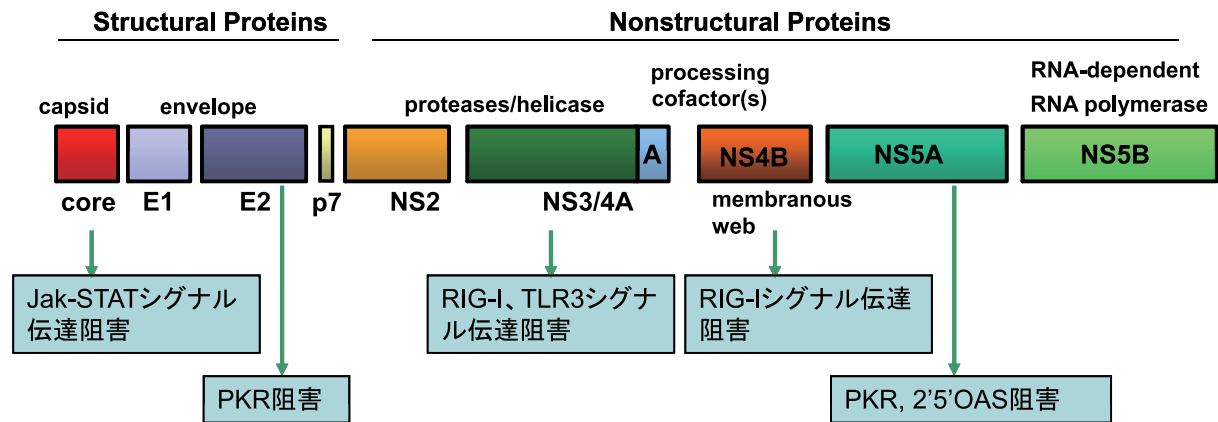


図4 さまざまな HCV タンパク質による自然免疫シグナル伝達系の阻害

HCV の構造タンパク質であるコアタンパク質は Jak-STAT シグナル伝達を阻害することで IFN 療法への抵抗性に関与している。同じく構造タンパク質の一つである E2 は ISG のひとつである 2 本鎖 RNA 誘導性タンパク質キナーゼ (PKR) を阻害する。非構造タンパク質である NS3/4A, NS4B は RIG-I シグナル伝達を阻害する。NS5A は PKR や 2' 5'オリゴアデニル酸合成酵素 (2' 5'OAS) を阻害することで IFN 療法への抵抗性に関与している。

抑制する SOCS 蛋白質の発現を誘導することにより, Jak-STAT シグナル伝達を遮断する<sup>9,10,22)</sup>。また NS3/4A は IPS-1 の他にも TLR3 シグナル伝達をアダプター分子で ISG でもある TRIF を分解することで遮断する<sup>17,39)</sup>。これらに加えて NS5A は RIG-I シグナル伝達や Jak-STAT シグナル伝達のエフェクター分子である 2' 5'オリゴアデニル酸合成酵素 (2', 5' oligoadenylate synthetase ; OAS) および二本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼ (protein kinase, RNA regulated ; PKR) を阻害することで IFN 療法に抵抗性を示すことが報告されている<sup>20,62)</sup>。さらに NS4B も RIG-I シグナル伝達の遮断に関与していることも報告されており<sup>64)</sup>, HCV は多様なメカニズムで感染細胞内の自然免疫シグナル伝達を阻害していることが明らかとなってきた。

### 5. おわりに

HCV は感染後, 宿主自然免疫機構を遮断することにより効率的に慢性感染を成立させる非常に巧妙なウイルスである。またその他ウイルスにもさまざまな自然免疫からの逃避メカニズムが備わっていることも次々と明らかになってきている。これらのウイルスによる戦略は IFN 等の治療薬に対する抵抗性にも直接関連している。慢性 C 型肝炎に対する新たな治療薬として NS3/4A プロテアーゼインヒビターなどの分子標的新規抗ウイルス薬の臨床試験が進められている。この新しい抗 HCV 薬の作用メカニズムとしては, ウイルスタンパク質のプロセッシングの阻害のほかに, IPS-1 切断阻害による, RIG-I シグナル伝達の回復による自然免疫賦活作用も考えられている。このように感染細胞の自然免疫シグナル伝達や免疫細胞の機能低下の機序を今後さらに明らかにし, 機能を回復させる方法を探ることは HCV だ

けでなく他の病原性ウイルスに対する新たな治療戦略や, ワクチン開発において重要である。

### 謝 辞

図表作製にあたり Stacy Horner の協力を頂きました。ここに深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) Akira, S., S. Uematsu, and O. Takeuchi. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783-801, 2006.
- 2) Alter, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 13:2436-2441, 2007.
- 3) Barr, J. N., S. P. J. Whelan, and G. W. Wertz. Transcriptional control of the RNA-dependent RNA polymerase of vesicular stomatitis virus. *Biochimica et Biophysica Acta-Genes Structure and Expression* 1577:337-353, 2002.
- 4) Bartenschlager, R. The NS3/4A proteinase of the hepatitis C virus: unravelling structure and function of an unusual enzyme and a prime target for antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis* 6:165-181, 1999.
- 5) Bhoj, V. G., Q. Sun, E. J. Bhoj, C. Somers, X. Chen, J. P. Torres, A. Mejias, A. M. Gomez, H. Jafri, O. Ramilo, and Z. J. Chen. MAVS and MyD88 are essential for innate immunity but not cytotoxic T lymphocyte response against respiratory syncytial virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105:14046-14051, 2008.
- 6) Bigger, C. B., K. M. Brasky, and R. E. Lanford. DNA microarray analysis of chimpanzee liver during acute resolving hepatitis C virus infection. *Journal of Virology* 75:7059-7066, 2001.
- 7) Blight, K. J., J. A. McKeating, J. Marcotrigiano, and C. M. Rice. Efficient replication of hepatitis C virus

- genotype 1a RNAs in cell culture. *Journal of Virology* 77:3181-3190, 2003.
- 8) Blight, K. J. and C. M. Rice. Secondary structure determination of the conserved 98-base sequence at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *Journal of Virology* 71:7345-7352, 1997.
  - 9) Blindenbacher, A., F. H. T. Duong, L. Hunziker, S. T. D. Stutvoet, X. Y. Wang, L. Terracciano, D. Moradpour, H. E. Blum, T. Alonzi, M. Tripodi, N. La Monica, and M. H. Heim. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 124:1465-1475, 2003.
  - 10) Bode, J. G., S. Ludwig, C. Ehrhardt, A. Erhardt, U. Albrecht, F. Schaper, P. C. Heinrich, and D. Haussinger. IFN- $\alpha$  antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB Journal* 17:488+, 2003.
  - 11) Chen, S. L. and T. R. Morgan. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int. J. Med. Sci.* 3:47-52, 2006.
  - 12) Colonna, M., G. Trinchieri, and Y. J. Liu. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nature Immunology* 5:1219-1226, 2004
  - 13) Cui, S., K. Eisenacher, A. Kirchhofer, K. Brzozka, A. Lammens, K. Lammens, T. Fujita, K. K. Conzelmann, A. Krug, and K. P. Hopfner. The C-Terminal Regulatory Domain Is the RNA 5'-Triphosphate Sensor of RIG-I. *Molecular Cell* 29:169-179, 2008
  - 14) Dolganiuc, A., S. Oak, K. Kodys, D. T. Golenbock, R. W. Finberg, E. Kurt-Jones, and G. Szabo. Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology* 127:1513-1524, 2004.
  - 15) Duesberg, U., A. dem Bussche, C. J. Kirschning, K. Miyake, T. Sauerbruch, and U. Spengler. Cell activation by synthetic lipopeptides of the hepatitis C virus (HCV) - core protein is mediated by toll like receptors (TLRs) 2 and 4. *Immunology Letters* 84:89-95, 2002.
  - 16) Feldmann, G., H. D. Nischalke, J. Nattermann, B. Banas, T. Berg, C. Teschendorf, W. Schmiegel, U. Dührsen, J. Halangk, A. Iwan, T. Sauerbruch, W. H. Caselmann, and U. Spengler. Induction of interleukin-6 by hepatitis C virus core protein in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Cancer Research* 12:4491-4498, 2006.
  - 17) Ferreon, J. C., A. C. M. Ferreon, K. Li, and S. M. Lemon. Molecular determinants of TRIF proteolysis mediated by the hepatitis C virus NS3/4A protease. *Journal of Biological Chemistry* 280:20483-20492, 2005.
  - 18) Foy, E., K. Li, R. Sumpter, Y. M. Loo, C. L. Johnson, C. F. Wang, P. M. Fish, M. Yoneyama, T. Fujita, S. M. Lemon, and M. Gale. Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:2986-2991, 2005.
  - 19) Foy, E., K. Li, C. F. Wang, R. Sumpter, M. Ikeda, S. M. Lemon, and M. Gale. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science* 300:1145-1148, 2003.
  - 20) Gale, M., C. M. Blakely, B. Kwieciszewski, S. L. Tan, M. Dossett, N. M. Tang, M. J. Korth, S. J. Polyak, D. R. Gretch, and M. G. Katze. Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5A protein: Molecular mechanisms of kinase regulation. *Molecular and Cellular Biology* 18:5208-5218, 1998.
  - 21) Gale, M. and E. M. Foy. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 436:939-945, 2005.
  - 22) Heim, M. H., D. Moradpour, and H. E. Blum. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits signal transduction through the Jak-STAT pathway. *Journal of Virology* 73:8469-8475, 1999.
  - 23) Honda, K., H. Yanai, T. Mizutani, H. Negishi, N. Shimada, N. Suzuki, Y. Ohba, A. Takaoka, W. C. Yeh, and T. Taniguchi. Role of a transductional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:15416-15421, 2004.
  - 24) Hornung, V., J. Ellegast, S. Kim, K. Brzozka, A. Jung, H. Kato, H. Poeck, S. Akira, K. K. Conzelmann, M. Schlee, S. Endres, and G. Hartmann. 5'-triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 314:994-997, 2006.
  - 25) Isogawa, M., M. D. Robek, Y. Furuichi, and F. V. Chisari. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *Journal of Virology* 79:7269-7272, 2005.
  - 26) Johnson, C. L., D. M. Owen, and M. Gale, Jr. Functional and therapeutic analysis of hepatitis C virus NS3.4A protease control of antiviral immune defense. *J Biol. Chem.* 282:10792-10803, 2007.
  - 27) Kanto, T., N. Hayashi, T. Takehara, T. Tatsumi, N. Kuzushita, A. Ito, Y. Sasaki, A. Kasahara, and M. Hori. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *Journal of Immunology* 162:5584-5591, 1999.
  - 28) Kanto, T., M. Inoue, H. Miyatake, A. Sato, M. Sakakibara, T. Yakushijin, C. Oki, I. Itose, N. Hiramatsu, T. Takehara, A. Kasahara, and N. Hayashi. Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 190:1919-1926, 2004.
  - 29) Kato, H., S. Sato, M. Yoneyama, M. Yamamoto, S. Uematsu, K. Matsui, T. Tsujimura, K. Takeda, T. Fujita, O. Takeuchi, and S. Akira. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity* 23:19-28, 2005.
  - 30) Kato, H., O. Takeuchi, E. Satho, R. Hirai, T. Kawai, K. Matsushita, A. Hiiragi, T. S. Dermody, T. Fujita, and S. Akira. 8 A.D. The length-dependent recognition of double-stranded RNAs by RIG-I and MDA5. *Journal of Experimental Medicine* 100.
  - 31) Kato, H., O. Takeuchi, S. Sato, M. Yoneyama, M.



- Yamamoto, K. Matsui, S. Uematsu, A. Jung, T. Kawai, K. J. Ishii, O. Yamaguchi, K. Otsu, T. Tsujimura, C. S. Koh, C. R. E. Sousa, Y. Matsuura, T. Fujita, and S. Akira. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 441:101-105, 2006.
- 32) Kawai, T., K. Takahashi, S. Sato, C. Coban, H. Kumar, H. Kato, K. J. Ishii, O. Takeuchi, and S. Akira. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nature Immunology* 6:981-988, 2005.
- 33) Kim, D. H., M. Longo, Y. Han, P. Lundberg, E. Cantin, and J. J. Rossi. Interferon induction by siRNAs and ssRNAs synthesized by phage polymerase. *Nature Biotechnology* 22:321-325, 2004.
- 34) Kolykhalov, A. A., S. M. Feinstone, and C. M. Rice. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *Journal of Virology* 70:3363-3371, 1996.
- 35) Komuro, A. and C. M. Horvath. RNA- and virus-independent inhibition of antiviral signaling by RNA helicase LGP2. *Journal of Virology* 80:12332-12342, 2006.
- 36) Koyama, S., K. J. Ishii, H. Kumar, T. Tanimoto, C. Coban, S. Uematsu, T. Kawai, and S. Akira. Differential role of TLR- and RLR-signaling in the immune responses to influenza A virus infection and vaccination. *Journal of Immunology* 179:4711-4720, 2007.
- 37) Lau, D. T. Y., P. M. Fish, M. Sinha, D. M. Owen, S. M. Lemon, and M. Gale. Interferon regulatory factor-3 activation, hepatic interferon-stimulated gene expression, and immune cell infiltration in hepatitis C virus patients. *Hepatology* 47:799-809, 2008.
- 38) Lauer, G. M. and B. D. Walker. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345:41-52, 2001.
- 39) Li, K., E. Foy, J. C. Ferreon, M. Nakamura, A. C. M. Ferreon, M. Ikeda, S. C. Ray, M. Gale, and S. M. Lemon. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:2992-2997, 2005.
- 40) Lin, R., J. Lacoste, P. Nakhaei, Q. Sun, L. Yang, S. Paz, P. Wilkinson, I. Julkunen, D. Vitour, E. Meurs, and J. Hiscott. Dissociation of a MAVS/IPS-1/VISA/Cardif-IKKEpsilon molecular complex from the mitochondrial outer membrane by hepatitis C virus NS3-4A proteolytic cleavage. *J Virol.* 80:6072-6083, 2006.
- 41) Liu, S. B., D. J. Gallo, A. M. Green, D. L. Williams, X. Y. Gong, R. A. Shapiro, A. A. Gambotto, E. L. Humphris, Y. Vodovotz, and T. R. Billiar. Role of toll-like receptors in changes in gene expression and NF-kappa B activation in mouse hepatocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Infection and Immunity* 70:3433-3442, 2002.
- 42) Loo, Y. M., J. Fornek, N. Crochet, H. Zeng, S. Akira, M. A. Gill, T. M. Tumpey, A. Garcia-Sastre, M. G. Katze, and M. Gale. Distinct RIG-I and MDA5 signaling regulation by RNA viruses in innate immunity. *Journal of Virology* 27:697, 2007.
- 43) Loo, Y. M., D. M. Owen, K. Li, A. K. Erickson, C. L. Johnson, P. M. Fish, D. S. Carney, T. Wang, H. Ishida, M. Yoneyama, T. Fujita, T. Saito, W. M. Lee, C. H. Hagedorn, D. T. Y. Lau, S. A. Weinman, S. M. Lemon, and M. Gale. Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:6001-6006, 2006.
- 44) Luo, G. X., S. J. Xin, and Z. H. Cai. Role of the 5'-proximal stem-loop structure of the 5' untranslated region in replication and translation of hepatitis C virus RNA. *Journal of Virology* 77:3312-3318, 2003.
- 45) Marques, J. T., T. Devosse, D. Wang, M. Zamanian-Daryoush, P. Serbinowski, R. Hartmann, T. Fujita, M. A. Behlke, and B. R. G. Williams. A structural basis for discriminating between self and nonself double-stranded RNAs in mammalian cells. *Nature Biotechnology* 24:559-565, 2006.
- 46) Meylan, E., J. Curran, K. Hofmann, D. Moradpour, M. Binder, R. Bartenschlager, and R. Tschopp. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 437:1167-1172, 2005.
- 47) Miyanari, Y., K. Atsuzawa, N. Usuda, K. Watashi, T. Hishiki, M. Zayas, R. Bartenschlager, T. Wakita, M. Hijikata, and K. Shimotohno. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nature Cell Biology* 9:1089-1U74, 2007.
- 48) Miyazaki, M., T. Kanto, M. Inoue, I. Itose, H. Miyatake, M. Sakakibara, T. Yakushijin, N. Kakita, N. Hiramatsu, T. Takehara, A. Kasahara, and N. Hayashi. Impaired cytokine response in myeloid dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection regardless of enhanced expression of toll-like receptors and retinoic acid inducible gene-I. *Journal of Medical Virology* 80:980-988, 2008.
- 49) Moradpour, D., F. Penin, and C. M. Rice. Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology* 5:453-463, 2007.
- 50) Pichlmair, A., O. Schulz, C. P. Tan, T. I. Naslund, P. Liljestrom, F. Weber, and C. R. E. Sousa. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 314:997-1001, 2006.
- 51) Plumet, S., F. Herschke, J. M. Bourhis, H. Valentin, S. Longhi, and D. Gerlier. Cytosolic 5'-triphosphate ended viral leader transcript of measles virus as activator of the RIG I-mediated interferon response. *PLoS ONE*. 2:e279, 2007.
- 52) Prakash, A., E. Smith, C. K. Lee, and D. E. Levy. Tissue-specific positive feedback requirements for production of type I interferon following virus infection. *Journal of Biological Chemistry* 280:18651-18657, 2005.
- 53) Saha, S. K., E. M. Pietras, J. Q. He, J. R. Kang, S. Y. Liu, G. Oganessian, A. Shahangian, B. Zarnegar, T. L. Shiba, Y. Wang, and G. H. Cheng. Regulation of antiviral responses by a direct and specific interaction between TRAF3 and Cardif. *Embo Journal* 25:3257-

- 3263, 2006.
- 54) Saito, T. and M. Gale. Principles of intracellular viral recognition. *Current Opinion in Immunology* 19:17-23, 2007.
- 55) Saito, T. and M. Gale. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* 38:115-122, 2008.
- 56) Saito, T., R. Hirai, Y. M. Loo, D. Owen, C. L. Johnson, S. C. Sinha, S. Akira, T. Fujita, and M. Gale. Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:582-587, 2007.
- 57) Saito, T., D. M. Owen, F. G. Jiang, J. Marcotrigiano, and M. Gale. Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature* 454:523-527, 2008.
- 58) Seki, E., S. De Minicis, C. H. Osterreicher, J. Kluwe, Y. Osawa, D. A. Brenner, and R. F. Schwabe. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nature Medicine* 13:1324-1332, 2007.
- 59) Seth, R. B., L. J. Sun, C. K. Ea, and Z. J. J. Chen. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappa B and IRF3. *Cell* 122:669-682, 2005.
- 60) Stumper, R., Y. M. Loo, E. Foy, K. Li, M. Yoneyama, T. Fujita, S. M. Lemon, and M. Gale. Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I. *Journal of Virology* 79:2689-2699, 2005.
- 61) Su, A. I., J. P. Pezacki, L. Wodicka, A. D. Brideau, L. Supekova, R. Thimme, S. Wieland, J. Bukh, R. H. Purcell, P. G. Schultz, and F. V. Chisari. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:15669-15674, 2002.
- 62) Taguchi, T., M. Nagano-Fujii, M. Akutsu, H. Kadoya, S. Ohgimoto, S. Ishido, and H. Hotta. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with 2',5'-oligoadenylate synthetase and inhibits antiviral activity of IFN in an IFN sensitivity-determining region-independent manner. *Journal of General Virology* 85:959-969, 2004.
- 63) Takahashi, K., M. Yoneyama, T. Nishihori, R. Hirai, H. Kumeta, R. Narita, J. Gale, F. Inagaki, and T. Fujita. Nonself RNA-Sensing Mechanism of RIG-I Helicase and Activation of Antiviral Immune Responses. *Molecular Cell* 29:428-440, 2008.
- 64) Tasaka, M., N. Sakamoto, M. Nakagawa, Y. Itsui, Y. Sekine-Osajima, Y. Nishimura-Sakurai, C. H. Chen, M. Yoneyama, T. Fujita, T. Wakita, S. Maekawa, N. Enomoto, and M. Watanabe. Hepatitis C virus non-structural proteins responsible for suppression of the RIG-I/Cardif-induced interferon response. *Journal of General Virology* 88:3323-3333, 2007.
- 65) Thimme, R., J. Bukh, H. C. Spangenberg, S. Wieland, J. Pemberton, C. Steiger, S. Govindarajan, R. H. Purcell, and F. V. Chisari. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:15661-15668, 2002.
- 66) Thimme, R., D. Oldach, K. M. Chang, C. Steiger, S. C. Ray, and F. V. Chisari. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *Journal of Experimental Medicine* 194:1395-1406, 2001.
- 67) Venkataraman, T., M. Valdes, R. Elsby, S. Kakuta, G. Caceres, S. Saijo, Y. Iwakura, and G. N. Barber. Loss of DExD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses. *Journal of Immunology* 178:6444-6455, 2007.
- 68) Xu, L. G., Y. Y. Wang, K. J. Han, L. Y. Li, Z. H. Zhai, and H. B. Shu. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling. *Molecular Cell* 19:727-740, 2005.
- 69) Yakushijin, T., T. Kanto, M. Inoue, T. Oze, M. Miyazaki, I. Itose, H. Miyatake, M. Sakakibara, N. Kuzushita, N. Hiramatsu, T. Takehara, A. Kasahara, and N. Hayashi. Reduced expression and functional impairment of Toll-like receptor 2 on dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* 34:156-162, 2006.
- 70) Yi, M. K. and S. M. Lemon. 3' Nontranslated RNA signals required for replication of hepatitis C virus RNA. *Journal of Virology* 77:3557-3568, 2003.
- 71) Yoneyama, M., M. Kikuchi, K. Matsumoto, T. Imaizumi, M. Miyagishi, K. Taira, E. Foy, Y. M. Loo, M. Gale, S. Akira, S. Yonehara, A. Kato, and T. Fujita. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *Journal of Immunology* 175:2851-2858, 2005.
- 72) Yoneyama, M., M. Kikuchi, T. Natsukawa, N. Shinobu, T. Imaizumi, M. Miyagishi, K. Taira, S. Akira, and T. Fujita. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature Immunology* 5:730-737, 2004.
- 73) You, S. and C. M. Rice. 3' RNA elements in hepatitis C virus replication: kissing partners and long poly(U). *J Virol.* 82:184-195, 2008.

# **RIG-I mediated hepatic innate immune signaling that controls HCV infection.**

**Takeshi Saito and Michael Gale Jr.**

Department of Immunology, University of Washington School of Medicine,  
H578 HSB 1959 N.E. Pacific St Seattle, WA 98195-7650

\*To whom correspondence: Takeshi Saito

Email:saitot@u.washington.edu

Phone: 206-685-8289

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most serious public health problems in the world. HCV leads patients to develop hepatic cirrhosis and precipitates hepatocellular carcinoma. HCV establishes persistent infection by impairing host innate and adaptive immune responses. HCV infected hepatocytes sense the infection through Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs). The sensor molecules, Pattern Recognition Receptors (PRRs) contain two distinct categories, toll like receptors (TLR) and cytoplasmic Retinoic Acid inducible Gene I (RIG-I) like helicases (RLHs). In the hepatocyte, the cytoplasmic PRR, Retinoic Acid inducible Gene I (RIG-I) plays the central role of HCV viral genome recognition, resulting in activation of signaling to induce type I interferon and proinflammatory cytokines. Type I IFN induces more than 300 effector molecules known as interferon stimulated genes (ISGs) that establish an antiviral state in infected cells and neighboring cells. The activation of innate immunity is also critical for the mounting of innate and adaptive immunity. However, a variety of viral strategies of HCV disrupt host innate immune signaling and ISG function, resulting in a dysfunctional immune response against HCV and poor responses to the current type I IFN based therapy. Many studies have reported immune dysfunction during HCV infection in cell culture, animal models and patients. This review article focuses on understanding how the hepatic innate immunity sensor, PRR, associates with HCV PAMPs, and how HCV escapes from host immunity.

