

1. 自然免疫による核酸認識

審良 静男, 齊藤 達哉, 河合 太郎

大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学研究室
 大阪大学微生物病研究所自然免疫学分野

ウイルスや細菌のもつ核酸 (DNA と RNA) は自然免疫系により認識され, I 型インターフェロンや炎症性サイトカインが産生され, 感染病原体に対する生体防御応答が誘導される. 我々は発現スクリーニングにより, 二重鎖 DNA に対する自然免疫応答を制御する細胞内分子として TRIM56 を同定した. TRIM56 はユビキチンリガーゼとして機能し, STING と呼ばれるアダプター分子の K63 型ユビキチン化を促進した. この修飾により, TBK1 キナーゼがリクルートされ最終的に I 型インターフェロンが誘導された. 以上のことから, DNA に対する自然免疫応答において, TRIM56 によるユビキチン化を軸とした新たなシグナル伝達経路の存在が明らかとなった. 一方, Toll-like receptor (TLR) 7 と TLR9 は, ウイルスの核酸を認識し, プラズマ細胞様樹状細胞から I 型インターフェロン産生をさせる. 我々は, 抗ウイルス因子として報告されていた Viperin が, プラズマ細胞様樹状細胞において TLR7/9 を介した I 型インターフェロン産生に重要な役割を果たしていることを見出した. Viperin は, プラズマ細胞様樹状細胞において TLR7/9 の刺激より転写因子 Interferon regulatory factor (IRF) 7 依存的に強く誘導され, 脂肪滴に局在している. Viperin は, プラズマ細胞様樹状細胞において TLR7/9 の下流で働き IRF7 を活性化するシグナル伝達因子として知られている TRAF6 と IRAK1 に結合し, これらの因子を脂肪滴上へとリクルートする. その結果, IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化が効率的に誘導され, IRAK1 による IRF7 の活性化を介した I 型インターフェロンの産生が促進される. Viperin が, 直接的なウイルス複製阻害に加えて, TLR7/9 を介した I 型インターフェロン産生の促進により抗ウイルス応答に関わっていることが判明した.

1. 自然免疫による病原体成分認識

自然免疫は細菌, ウイルス, 寄生虫などの病原体の初期認識, 病原体の貪食・消化ならびにその後の炎症反応の惹起や獲得免疫の誘導に重要な役割を果たしている. 自然免疫に関わる細胞としては, マクロファージ, 白血球や樹状

細胞などの食細胞が中心的な働きをし, これらの細胞は, 病原体固有に存在する構造 (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識するパターン認識受容体 (Pattern-recognition receptors: PRRs) を発現し, この PRRs を介して活性化シグナルが伝達される. 代表的な PRRs として, Toll-like receptor (TLR) ファミリーが知られている¹⁾. TLR は, ヒトで 13 種類, マウスで 10 種類報告されており, それぞれが細菌, ウイルス, 寄生虫などのタンパク質, 脂質, 核酸といった異なる PAMPs を認識する. TLR は膜型受容体で細胞外領域は, ロイシン・リッチリピートという構造を呈し, 細胞内は, IL-1 受容体ファミリーと類似の領域 (TIR ドメイン) を有し, 類似の下流のシグナル伝達分子を活性化する. 個々の TLR は, 図に示すように異なる病原体成分を特異的に認識する. 同様に, シグナル伝達経路もアダプターの使い分けによって個々に異なり, 最終的な遺伝子発現も異なってくる. 大きく, MyD88 依存的な経路と TRIF 依存的な経路にわけることができ, 前者は,

連絡先

〒565-0871
 大阪府吹田市山田丘 3-1
 大阪大学融合型生命科学総合研究棟 10F
 大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学研究室
 TEL: 06-6879-8302
 FAX: 06-6879-8305
 E-mail: sakira@biken.osaka-u.ac.jp

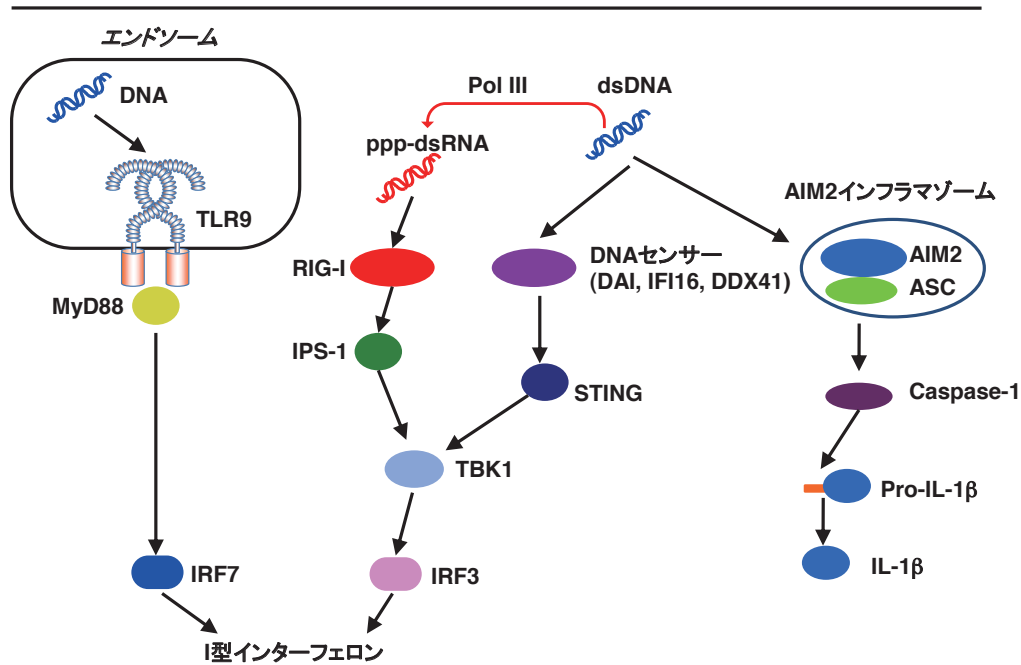


図1 自然免疫によるDNA認識

DNA認識に関わるPRRとして、TLR9、RIG-I、AIM2インフラマゾーム、DAIそして未知のDNAセンサーが知られている。TLR9はエンドゾーム内に遊離したDNAの認識に伴い、アダプター分子MyD88を介して転写因子IRF7を活性化し、I型インターフェロンを誘導する。細胞質内において、RIG-IはRNAポリメラーゼIIIにより転写された5'三リン酸(5'-PPP)二重鎖RNAを認識し、アダプター分子IPS-1を介してTBK1キナーゼとIRF3を活性化後、I型インターフェロンを誘導する。AIM2インフラマゾームによるDNA認識はCaspase-1の活性化とそれに伴うPro-IL-1 β の切断とIL-1 β の放出を誘導する。I型インターフェロン誘導に関わるDNAセンサーとしてDAIが同定されている。また、未知のDNAセンサーの存在が示唆されている。STINGはDNAによりI型インターフェロン誘導に必須の細胞内タンパク質である。STINGはTBK1の活性化を通してIRF3を活性化する。

NF- κ Bの活性化を通じて炎症反応誘導に関わり、後者は、IRFと呼ばれる転写因子を活性化し、最終的にタイプ1インターフェロンを誘導し抗ウイルス反応に関わる。TLR7とTLR9もウイルス由来の核酸を認識し、タイプ1インターフェロンを誘導するが、これらの場合は、MyD88依存的で、IRF7とMyD88の相互作用によって、IRF7がリン酸化、2量体を形成し、細胞質から核内に移動し、タイプ1インターフェロンを誘導する。この機構は、プラズマ細胞様樹状細胞にのみ見られ、ウイルス感染時の多量のインターフェロンアルファ産生に関わる。さらに、細胞質内にもPAMPsを認識するPRR、RIG-I-like receptor (RLR)ファミリーとNOD-like receptor (NLR)ファミリーの存在があきらかとなっている²⁾。RLRはウイルスの複製産物である二本鎖RNAを認識し、I型インターフェロン(IFN)や炎症性サイトカインを誘導することでウイルスに対する免疫反応を誘導する。一方、NLRファミリーの多くの機能はまだ不明であるものの、その中のいくつか(例えば、NLRP3)は様々な病原体成分刺激に応じてCaspase-1を活性化し、炎症性サイトカインIL-1 β の前駆体を活性化型へ

と変換させるインフラマゾームとして機能している。さらに、TLR、RLR、NLR以外のCタイプレクチン受容体の存在が近年明らかとなった。RLRとNLRファミリーは、あらゆる細胞に存在し、いくつかのTLRメンバーも非免疫細胞にも発現している。

2. 自然免疫によるDNA認識

DNAウイルスや細菌のゲノム中に存在する二重鎖DNAも自然免疫系により認識され、I型IFNや炎症性サイトカインを誘導することがあきらかとなっている³⁾。TLR9はエンドゾーム内に遊離した病原体由来DNAを認識し、I型インターフェロンを誘導する^{1,2)}(図1)。この経路は、先に述べたプラズマ細胞様樹状細胞におけるウイルスDNA認識に関わっている^{1,2)}。また、ある種の合成二重鎖DNAをリポフェクションにより細胞質内へと導入するとTLR9非依存的に自然免疫系が活性化される。この活性化はDNA自身ではなくRNAポリメラーゼIIIにより転写されたRNAの5'末の三リン酸を含む部分がRIG-Iによると考えられている⁴⁾。DNAを直接認識する細胞内PRRとし

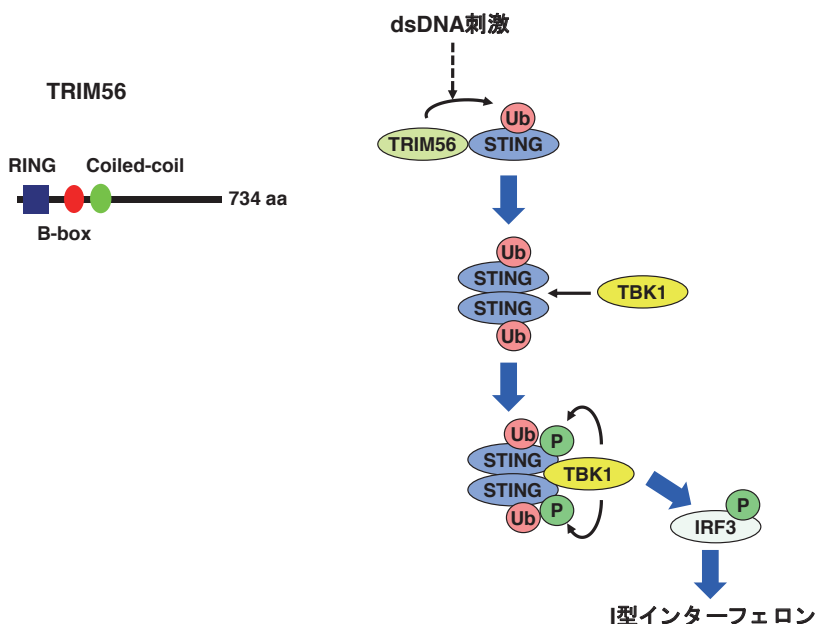


図2 TRIM56によるSTINGの制御

TRIM56はSTINGのK63ユビキチン化を誘導する。この修飾によりSTINGは二量体を形成し、TBK1をリクルートする。その結果、TBK1が活性化され、IRF3のリン酸化とI型インターフェロンが誘導される。

て、DAIやAIM2が知られている。しかし、DAIノックアウトマウス由来の細胞ではDNA刺激によるI型IFN産生に異常が認められていないことから、さらに別のDNAセンサーの存在が示唆されている^{5,6)}。一方、AIM2はASCとCaspase-1と共にAIM2インフラマゾームを形成しており、I型インターフェロンではなくIL-1 β の産生に必須な役割を果たしている⁷⁾。

DNA刺激によるI型IFN産生には、リン酸化酵素TBK1が関与し、転写因子IRF3をリン酸化する。リン酸化を受けたIRF3は核内へ移行しIFN β を含む一連の標的遺伝子の発現を誘導する。DNAセンサー下流に位置しTBK1と結合し活性化するシグナル伝達分子としてSTINGが同定されている⁸⁾。STINGは過剰発現によりIFN β やISREプロモーターを活性化することのできる分子のスクリーニングによって得られた。STINGノックアウトマウスでは、合成B型DNA[poly(dA:dT)·poly(dT:dA)]刺激や、HSV-1DNAウイルス感染によるI型インターフェロン産生が顕著に減少しており、DNAワクチンに対する効果も減少している⁹⁾。つまり、STINGはDNAセンサーの下流に位置するシグナル伝達分子であると考えられる。

3. TRIM56の同定

我々は、DNAセンサー及びそのシグナル伝達経路に関わる分子を得るために、発現スクリーニングを行った。HEK293細胞にcDNA発現ライブラリー由来プラスミドをIFN β プロモーター・ルシフェラーゼレポータープラス

ミドと共に導入後、合成B型DNAで刺激し、ルシフェラーゼの発現を各ライブラリープラスミド間で比較することにより最終的にTRIM(tripartite motif)タンパク質ファミリータンパク質の一つTRIM56を同定した¹⁰⁾。TRIMタンパク質ファミリーは、ヒトやマウスで60種類程度同定されており、その多くはRINGフィンガー型E3ユビキチンリガーゼ活性を持つ。TRIM56を細胞内に発現させると合成DNA刺激によるI型インターフェロンの産生誘導を上昇させた。その一方、TRIM56をノックダウンした細胞ではI型インターフェロン産生が減少した。興味深いことに、TRIM56をSTINGと共に発現させると相乗的にIFN β プロモーターを活性化した。詳しく調べてみると、TRIM56はユビキチンリガーゼとして機能し、STINGをリジン(K)63型ポリユビキチン化することが分かった。TRIM56はSTINGの150番目のリジンのユビキチン化を誘導するが、このリジンをアルギニンに変化させた変異体(STING K150R)はインターフェロン β プロモーターを活性化することができなかった。さらに、この部位の修飾は、STINGの二量体形成に必要であった。また、STING K150RはTBK1と結合することができなかった。以上のことから、TRIM56によるSTINGのユビキチン化は、STING二量体形成とTBK1のリクルートを促すと考えられる(図2)。一方、in vitroにおいてTRIM56とDNAとの間に結合活性が認められないことから、TRIM56自身はDNAセンサーとして機能しているわけではなく、STINGの調節分子として機能していると予想される。

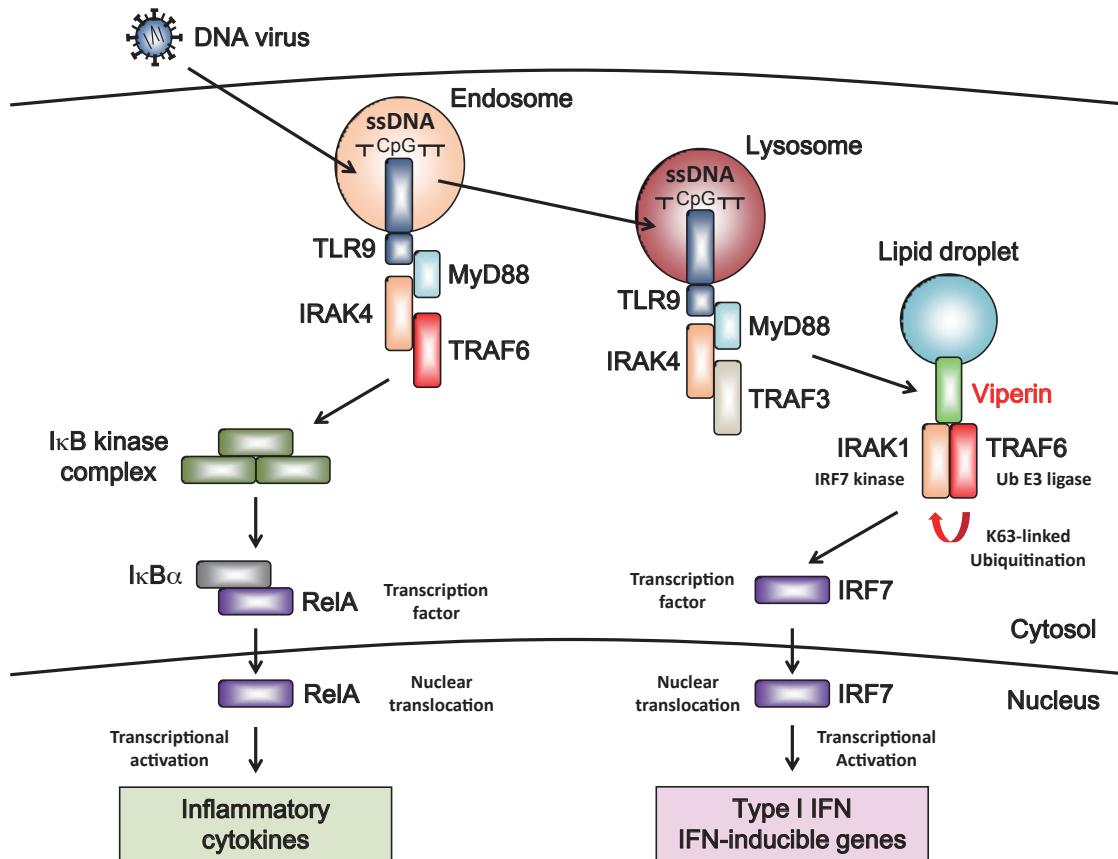


図3 形質細胞様樹状細胞における TLR9 シグナル伝達。

ウイルスをはじめとした病原体の非メチル化 CpG 一本鎖 DNA は、エンドソームとリソソームに局在する TLR9 によって感知され、自然免疫応答が誘導される。エンドソームにおいて DNA を感知した TLR9 は、MyD88-IRAK4-TRAF6 を介して I κ B kinase 複合体を活性化し、I κ B α の分解を誘導することで転写因子 RelA/p65 の核移行を促進する。核に移行した RelA/p65 は、NF- κ B として炎症性サイトカインの転写を誘導する。リソソームにおいて DNA を感知した TLR9 は、MyD88-IRAK4-IRAK1-TRAF6 を介して転写因子 IRF7 のリン酸化を誘導し、IRF7 の核移行を促進する。核に移行した IRF7 は、I 型インターフェロンやインターフェロン誘導性遺伝子群の転写を誘導する。脂肪滴表面上に存在する Viperin は、TRAF6 による IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化が効果的に行われるように IRAK1 と TRAF6 をリクルートし、シグナル伝達を促進する。

STING は未刺激では小胞体膜に局在しているが、DNA 刺激に伴い核膜周辺の小胞へと移行する⁹⁾。この小胞には TBK1 も含まれ、この STING-TBK1 の小胞内での複合体形成が IRF3 の活性化を誘導すると考えられる。TRIM56 は未刺激状態では細胞質内に存在しているが、DNA 刺激に伴い dot 状の構造へと移行し、一部は STING と局在を共にする。この dot 状の構造は、小胞体やミトコンドリアとは異なるものである。興味深いことに、DNA 刺激に伴い STING K150R は野生型 STING と同様に TBK1 を含む小胞へと移行した。このことから、STING のユビキチン化は TBK1 を含む小胞への移行には影響を与えず、小胞内での TBK1 との直接の結合とそれに伴う TBK1 の活性化に必要であると考えられる。今後は、STING の小胞での移行を制御する分子メカニズムの解明が必要である。

また、TRIM56 を細胞内に発現させると DNA のみなら

ず、RLR を活性化させる RNA 刺激によるインターフェロン β プロモーターの活性化も増強した。また、RLR のアダプター分子 IPS-1 (別名:MAVS, VISA, Cardif) の過剰発現によるインターフェロン β プロモーターの活性も上昇させた。しかしながら、TRIM56 と IPS-1 の結合や IPS-1 のユビキチン化は認められなかった。これまで、STING が RLR の下流に位置していることも示唆されていることから、TRIM56 による IPS-1 機能増強は STING を介した間接的なものである可能性がある。

4. インターフェロン誘導蛋白 Viperin の同定と構造

タイプ1インターフェロン産生を誘導する経路には、インターフェロン誘導性遺伝子が深く関わっており、前述した TLR7, RIG-I, IRF7 などとも該当する。しかしながら、I 型インターフェロンによって誘導される遺伝子は多数存在

し、その中には自然免疫における役割がよく分かっていない遺伝子も数多く残されている。我々は、様々なパターン認識受容体の活性化により発現誘導されるインターフェロン誘導性遺伝子 Viperin (正式名 RSAD2) に着目し、その自然免疫応答における役割を解析した¹¹⁾。Viperin は、サイトメガロウイルスの感染によって誘導される遺伝子として見出され、C 型肝炎ウイルスを初めとしたフラビウイルスの増殖を抑制することが知られている^{12,13)}。Viperin は、N 末端側に両親媒性の α ヘリックスドメインを有し、小胞体と脂肪滴に存在する¹⁴⁾。また、中央付近にウイルス感染防御における重要性が示唆されている Radical S-adenosylmethionine (SAM) ドメインを有している。

まず初めに、Viperin 蛋白質の発現を解析した。その結果、Viperin 蛋白質の発現は、I 型インターフェロンの産生を誘導する TLR3/4/9 や RLR などの活性化によって強く誘導されることが明らかとなった。転写因子 IRF3 と IRF7 は、I 型インターフェロンや様々なインターフェロン誘導性遺伝子の転写活性化に関わっていることが知られているが、これらの転写因子は Viperin の発現にも重要な役割を果たしていた。これらの結果は、Viperin がインターフェロン産生機構やインターフェロンによる抗ウイルス応答に関わる可能性を示唆した。

5. Viperin 遺伝子欠損マウス

我々は、Viperin 遺伝子欠損マウスを作製し、自然免疫応答における Viperin の役割について検討した。Viperin を欠損したプラズマ細胞様樹状細胞において TLR7/9 を介した I 型インターフェロンの産生が顕著に減弱していた。しかしながら、プラズマ細胞様樹状細胞による TLR7/9 依存性の炎症性サイトカインの産生や、細胞内二重鎖 RNA を認識した RLR や細胞内 DNA によって活性化される STING を介する I 型インターフェロンの産生には、Viperin は関与していなかった。その他 TLR2/4 や Nod-like receptor (NLR) による炎症性サイトカインの産生に Viperin の関与は認められなかった。これらの結果から、インターフェロン誘導性遺伝子 Viperin はプラズマ細胞様樹状細胞における TLR7/9 を介した I 型インターフェロンの産生を特異的に促進していることが明らかになった。

6. TLR7/9 を介したタイプ 1 インターフェロン産生における Viperin の役割

我々は、プラズマ細胞様樹状細胞における TLR7/9 を介した I 型インターフェロン産生における、Viperin による促進メカニズムについて検討した。Viperin 欠損マウスの脾臓における B220 陽性 CD11c 陽性細胞 (プラズマ細胞様樹状細胞) の数は野生型マウスのもものと比較しても差異は無いため、Viperin がプラズマ細胞様樹状細胞の分化に関わっている可能性は低いと考えられた。そこで、TLR7/9 の下

流において活性化し I 型インターフェロン産生を誘導するシグナル伝達因子である MyD88, IRAK4, IRAK1, TRAF6, IRF7 と Viperin との結合の可能性を検討した。免疫沈降法により、Viperin は TRAF6 と IRAK1 に結合することが明らかとなった。TRAF6 は、TLR や Tumor necrosis factor receptor ファミリーなど様々な受容体の下流で働く因子であり、RING フィンガードドメインを介して基質の K63 結合型ユビキチン化を誘導して、シグナルを伝達する。IRAK1 は、TLR ファミリーの下流で働く因子であり、TRAF6 とともに転写因子 IRF7 の活性化を誘導し、プラズマ細胞様樹状細胞における TLR7/9 を介した I 型インターフェロンの産生に関わっている。また、TRAF6 が IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化を誘導することが報告されている。そこで我々は、Viperin が IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化に与える影響を検討した。解析の結果、Viperin を欠損したプラズマ細胞様樹状細胞では、TLR9 の刺激による IRAK1 の K63 結合型ユビキチン化が減弱していることを見出した。また、K134 と K180 を R に置換した IRAK1 は、K63 結合型ユビキチン化を受けず、TLR9 依存性の I 型インターフェロン産生を誘導する機能が減弱していた。これらのことから、プラズマ細胞様樹状細胞において Viperin は、TRAF6 による IRAK1 の K63 型ユビキチン化を誘導することにより I 型インターフェロンの産生を促進していることが明らかとなった (図 3)。

Viperin は、N 末端の両親媒性 α ヘリックスドメインを介して、主に小胞体と脂肪滴の膜上にアンカーしていることが知られている。脂質の供給が過多になっていない通常の状態においても、樹状細胞においては低頻度ではあるが脂肪滴が常に形成されていることが明らかになっている。また、プラズマ細胞様樹状細胞においては、脂肪滴の源である小胞体が大量に存在している。最後に我々は、シグナル伝達を仲介している場としての脂肪滴と膜上の Viperin の役割について検討した。過去の論文で用いられた肝細胞などと同様に、プラズマ細胞様樹状細胞においても、Viperin は脂肪滴に局在していた。Viperin と結合する TRAF6 と IRAK1 もその一部が脂肪滴マーカーと共局在することから、これらのシグナル伝達因子は Viperin を介して脂肪滴の膜表面上にリクルートされていると予想された。実際に、Viperin を欠損したプラズマ細胞様樹状細胞においては、TRAF6 と IRAK1 の脂肪滴上へのリクルートが起こらず、IRAK1 によって誘導される IRF7 の核移行が障害を受けていた。また、膜へのアンカーに必要な両親媒性 α ヘリックスドメインを欠損した Viperin は、I 型インターフェロンの産生を促進することは無かった。さらに、脂質の取り込みを阻害することで細胞内の脂肪滴を消失させる化合物を処理したプラズマ細胞様樹状細胞においては、TLR9 依存性の I 型インターフェロンの産生が減弱していた。これらの結果から、脂肪滴はプラズマ細胞様樹状

細胞における TLR9 シグナル伝達の中継点として働いており, Viperin は TRAF6 と IRAK1 を同じ場所に引き寄せることでシグナルの効率的な伝達を促進していることが明らかとなった。

おわりに

今回, TRIM56 の同定を通して DNA センサーのシグナル伝達経路の一部が明らかとなった。しかしながら, DNA センサー自身の同定には至っておらず, 今後のさらなる解析が待たれる。DNA センサーの同定やそのシグナル伝達経路のさらなる解明は DNA ウイルスや細菌に対する免疫応答理解にとどまらず, DNA が起因する種々の疾患の発症機序や DNA ワクチン効果発揮メカニズム, また DMXAA といった抗がん剤の作用機序を理解する上で非常に重要であると考えられる。

また, Viperin によりシグナル伝達因子の活性化やウイルスの複製阻害が誘導される分子メカニズムについては, 未だ不明な点が多い。これは, Viperin の N 末端に存在する両親媒性 α ヘリックスドメインは膜にアンカーして働くうえで重要な役割を果たしていると考えられるが, 中央付近に存在する Radical SAM ドメインの機能がよく分かっていないためである。仮に Viperin が Radical SAM 酵素として働いていると仮定すると, Viperin はメチル化転移酵素として働いている可能性が高い¹⁵⁾。Viperin の酵素活性とその抗ウイルス応答における役割に関しては, 今後さらなる解析が必要である。

参考文献

- 1) Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 11, 373-84 (2010)
- 2) Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 21, 317-37 (2009)
- 3) Ishii KJ, Coban C, Kato H, et al.: A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. *Nat Immunol*, 7, 40-8 (2006)
- 4) Chiu YH, Macmillan JB, Chen ZJ.: RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. *Cell*, 138, 576-91 (2009)
- 5) Yanai H, Savitsky D, Tamura T, et al.: Regulation of the cytosolic DNA-sensing system in innate immunity: a current view. *Curr Opin Immunol*. 21, 17-22 (2009)
- 6) Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, et al.: TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature*, 451, 725-9 (2008)
- 7) Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E et al.: Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci*. 2010 [Epub ahead of print]
- 8) Ishikawa H, Ma Z, Barber GN.: STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 461, 788-92 (2009)
- 9) Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 455,674-8 (2008)
- 10) Tsuchida T, Zou J, Saitoh T, Kumar H, Abe T, Matsuura Y, Kawai T, Akira S. The ubiquitin ligase TRIM56 regulates innate immune responses to intracellular double-stranded DNA. *Immunity*. 2010 33:765-76.
- 11) Saitoh T, Satoh T, Yamamoto N, Uematsu S, Takeuchi O, Kawai T, Akira S. Antiviral protein Viperin promotes Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9-mediated type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *Immunity*. 2011 34:352-63.
- 12) Fitzgerald KA. The interferon inducible gene: Viperin. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 31:131-5.
- 13) Jiang D, Guo H, Xu C, Chang J, Gu B, Wang L, Block TM, Guo JT. Identification of three interferon-inducible cellular enzymes that inhibit the replication of hepatitis C virus. *J Virol*. 2008 82:1665-78.
- 14) Hinson ER, Cresswell P. Proc Natl Acad Sci U S A. The antiviral protein, viperin, localizes to lipid droplets via its N-terminal amphipathic α -helix. 2009 106:20452-7.
- 15) Duschene KS, Broderick JB. The antiviral protein viperin is a radical SAM enzyme. *FEBS Lett*. 2010 584:1263-7.

Nucleic acids recognition by innate immunity

Shizuo AKIRA, Tatsuya SAITOH, Taro KAWAI

Laboratory of Host Defense, WPI Immunology Frontier Research Center(IFReC), Osaka University
Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases

The innate immune system detects pathogen-derived nucleic acids (DNA and RNA) and induces type I interferon (IFN) and other cytokines, resulting in the host defense against pathogen. We identified interferon-inducible tripartite-motif (TRIM) 56 as a regulator of double-stranded DNA-mediated type I interferon induction. TRIM56 interacted with STING and targeted it for lysine 63-linked ubiquitination. This modification induced STING dimerization, which was a prerequisite for recruitment of the antiviral kinase TBK1 and subsequent induction of IFN- β . Taken together, these results show that TRIM56 is an interferon-inducible E3 ubiquitin ligase that modulates STING to confer double-stranded DNA-mediated innate immune responses.

It is well known that Toll-like receptor 7 (TLR7) and TLR9 sense viral nucleic acids and induce production of type I interferon (IFN) by plasmacytoid dendritic cells (pDCs) to protect the host from virus infection. We showed that the IFN-inducible antiviral protein Viperin promoted TLR7- and TLR9-mediated production of type I IFN by pDCs. Viperin expression was potently induced after TLR7 or TLR9 stimulation and Viperin localized to the cytoplasmic lipid-enriched compartments, lipid bodies, in pDCs. Viperin interacted with the signal mediators IRAK1 and TRAF6 to recruit them to the lipid bodies and facilitated K63-linked ubiquitination of IRAK1 to induce the nuclear translocation of transcription factor IRF7. Thus, besides direct inhibition of viral replication, this finding reveals that Viperin mediates its antiviral function via the regulation of the TLR7 and TLR9-IRAK1 signaling axis in pDCs.

