

〔論文〕

## SARS-CoV-2 の免疫回避に関する考察 パターン認識受容体 RIG-I による自然免疫からの回避を中心に

Literature review of SARS-CoV-2 immune evasion  
with particular reference to innate immunity mediated  
by pattern recognition receptor RIG-I

佐藤 敬  
SATOH Kei

青森中央学院大学看護学部

### 要 旨

RIG-I はレチノイン酸によって発現が誘導される因子で、ウイルス感染後の細胞内での複製に伴って生成する二本鎖 RNA を検知して抗ウイルス反応を惹起するパターン認識受容体の一つであり、自然免疫において重要な役割を果たしている。一方、ウイルスは生体の免疫反応に対してそれぞれ固有の回避機構を進化させており、その標的となる免疫機構もウイルスの種類によってさまざまである。COVID-19の原因ウイルスである SARS-CoV-2 も感染細胞内での複製に際して生じる二本鎖 RNA が RIG-I によって検知されるが、SARS-CoV-2 の膜タンパク質などは RIG-I が関与する自然免疫の活性化を阻害する機能を有している。このような、SARS-CoV-2 の免疫回避機構を明らかにすることは、COVID-19 だけでなく、今後もパンデミックの原因として重要と考えられる RNA ウイルス感染症全般の新たな治療戦略につながるものとして期待される。

### はじめに

COVID-19 においては、他のウイルス感染症と比較して、インターフェロン（interferon, IFN）を中心とする自然免疫の反応が低レベルで、インターロイキン（interleukin, IL）をはじめとするサイトカインが関与する炎症反応が強いという特徴があると指摘されている<sup>1)</sup>。このことは、ヒトの培養気管支上皮細胞と実験動物（フェレット）を対

象とした、COVID-19の原因ウイルス SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) の感染実験で得られた結果を、更に COVID-19患者の生検組織における遺伝子発現で確認したものである。これらの結果に基づいて、COVID-19においては、免疫反応活性化と炎症反応との間に解離があり、それが高齢者を中心とする重症化の一因になっていると考察されている<sup>1)</sup>。

一般に、ウイルス感染に対する生体の反応は細胞内のパターン認識受容体 (pattern recognition receptors, PRRs) によるウイルスの検知に始まる<sup>2,3)</sup>。PRRs は病原体の生存と感染性の維持に必要な病原体由来の分子を認識することによって感染を検知し、そのような分子は病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) と呼ばれる。微生物によって PAMPs の分子種はさまざまだが、一般的には、糖タンパク質、リポ多糖、複合糖質、プロテオグリカン、核酸などが PAMPs の役割を担っている。PRRs による PAMPs の認識に続いて、種々の細胞内シグナル伝達機構が活性化され、病原体に対する免疫反応の制御につながっていく。

細胞に存在する PRRs としては、RIG-like receptors、Toll-like receptors、NOD-like receptors、cytosolic DNA sensors、C-type lectin-like receptors、scavenger receptors、N-formyl-met-leu-phe receptors が知られており、この他に血漿中に存在する可溶性のものもある。これらの PRPs は、上にも述べた微生物のさまざまな分子と、それぞれが特異的に反応し、自然免疫の初期段階の反応を制御している<sup>4)</sup>。以下、PRRs について RIG-I を中心にまとめ、COVID-19との関連について考察する。

## 1. RIG-I-like receptors

RIG は retinoic acid-inducible genes の略で、レチノイン酸によって誘導される遺伝子群を指す。レチノイン酸はビタミン A (レチノール) の生理活性を担う生体内の代謝産物であり、発生、発達をはじめ、さまざまな生体機能において重要な役割を果たしている。特に医学の分野では、急性前骨髄性白血病細胞の分化を誘導することから治療薬として用いられており、その分子機構が以前から注目されてきた。

1997年に Shanghai Institute of Hematology の研究グループは、白血病細胞においてレチノイン酸が誘導する複数の遺伝子を RIG-A、-B、-C…の名称で遺伝子バンクに登録し、その一つが RIG-I であった (したがって“リグ・アイ”と呼ぶ)。以前、筆者の研究グループは、培養血管内皮細胞において、グラム陰性桿菌の内毒素である lipopolysaccharide が RIG-I の発現を誘導することを見出し、RIG-I の機能と生物学的役割に関する研究に精力的に取り組んだ。残念ながら全容の解明には至らず、公表された研究成果としては、RIG-I が炎症関連遺伝子である cyclooxygenase-2の発現を制御していることを解明するとともに、いくつかの炎症モデルにおいて RIG-I の関与を明らかにするとどまった<sup>5, 6)</sup>。

その後、東京都臨床医学総合研究所の藤田 (のち京都大学)、米山 (のち千葉大学) らの研究グループが中心になって、RIG-I がウイルス RNA を認識して自然免疫を活性化する

役割を果たしていることを明らかにしたが<sup>7)</sup>、この重要な研究には、われわれの研究グループの一員であった弘前大学の今泉も参画した。その後発見された、RIG-I と相同性が高い melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) などとともに、現在では RIG-I-like receptors (RLRs) ファミリーとして知られている<sup>8)</sup>。

RIG-I の分子模式図を図 1 に示す。CARD はエフェクタードメインであり、RNA ヘリカーゼドメインは、ウイルス RNA を認識、結合する。CTD は定常状態では CARD と会合して CARD を抑制しているが、RIG-I がウイルス RNA と結合すると、ATP の分解エネルギーを利用して CTD は CARD を抑制から解放し、インターフェロンの産生をはじめとする自然免疫を司る細胞内のシグナル伝達へとつながっていくことが知られている<sup>7-9)</sup>。また、Yamada ら<sup>9)</sup> は、RIG-I による SARS-CoV-2 ゲノムの認識がウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ反応を阻害し、ウイルスの複製を抑えることを明らかにしており、感染初期における自然免疫機構の一つとして注目されている。



図 1 RIG-I の分子構造

RIG-I は N 末端領域に 2 つの caspase recruitment domain (CARD) を有し、次いで RNA ヘリカーゼドメインを有する。C 末端領域には carboxy-terminal domain (CTD) が存在する。文献 9) より改変。

MDA5 は RIG-I とよく似た構造を有し、同様の役割を果たしているが、RIG-I とは異なるウイルスを検知する<sup>11, 12)</sup>。また、RLR ファミリーのもう一つの分子である laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2) と名付けられた因子は、RIG-I、MDA5 と異なり CARD を持たず、RIG-I や MDA5 によるシグナル伝達を抑制する機構として機能している可能性が考えられている<sup>9)</sup>。

主要なウイルスの大部分が RIG-I と MDA5 によって検知されるが<sup>9)</sup>、SARS-CoV-2 に対する自然免疫においては、RIG-I と MDA5 の両者が関与していると考えられている<sup>13)</sup>。これについては後述する。

## 2. その他の PRRs

その他の PRRs として、COVID-19 における役割が明確になっている Toll-like receptors (TLRs) と NOD-like receptors (NLRs) について簡単に説明する。

#### (1) TLRs

TLRs は動物種を超えて進化的に保存された PRR ファミリーで、Toll という名称の由来については諸説あるが、最初はショウジョウバエの発生に必要な遺伝子として発見された。ヒトでは、TLR1 から TLR10 まで 10 種類の存在が知られており<sup>2, 3, 5)</sup>、このうち、TLR2、-3、-4、-7、-8 が SARS-CoV-2 をはじめとする RNA ウイルスの分子を検知するうえで重要と考えられている<sup>13)</sup>。

#### (2) NLRs

NOD は nucleotide-binding oligomerization domain の略で、このドメインで NLRs のオリゴマーを形成し、さらに他の細胞内タンパク質や核酸などの PAMPs などと共に inflammasome (インフラマソーム) と呼ばれる複合体を形成して、免疫反応を惹起することが知られている<sup>4)</sup>。COVID-19 においては、現在のところ、主として NLRP3 の関与が報告されている<sup>13)</sup>。

### 3. RLRs によるウイルスの検知

上にも述べた通り、ウイルス感染に対する免疫反応は、RLRs がウイルスの PAMPs、すなわち RNA または DNA を検知することが契機となる自然免疫に始まる<sup>2, 3, 13)</sup>。SARS-CoV-2 は一本鎖 RNA ウイルスであることから、第一に、一本鎖 RNA に特化した PRR である TLR7 が関与する<sup>13)</sup>。また、一本鎖 RNA ウイルスの複製過程で生成される二本鎖 RNA に対しては RIG-I、MDA5 と TLR3 などがその検知にあたるものと考えられている<sup>12-14)</sup>。これらは感染細胞の細胞内小胞であるエンドソームや細胞質において実行される機構であり、TLR はエンドソームで、RIG-I、MDA5 は細胞質中で機能している。

原則として、RIG-I は RNA の 5' 末端三リン酸または二リン酸部分を認識するが、これはウイルス RNA の特徴的構造で、ヒト細胞内 RNA には存在しないことから、ウイルスの細胞内複製を特異的に検知することになる<sup>9, 14)</sup>。これに対して、MDA5 による認識機構に関しては必ずしも明確になっていないが、長鎖の二本鎖 RNA を認識すると考えられている<sup>14)</sup>。

### 4. RLRs を介する抗ウイルス作用の細胞内シグナル伝達

定常状態では、CTD が CARD および RNA ヘリカーゼドメインと分子内で会合して、RIG-I は不活性化された状態にあるが、ウイルス感染時には、ATP 依存性に構造変化が生じ、エフェクタードメインである CARD が抑制から解放される<sup>9)</sup>。一方、MDA5 の活性化機構においては、CTD は CARD を解放するのではなく、dsRNA との会合を起こすと考えられている<sup>14)</sup>。

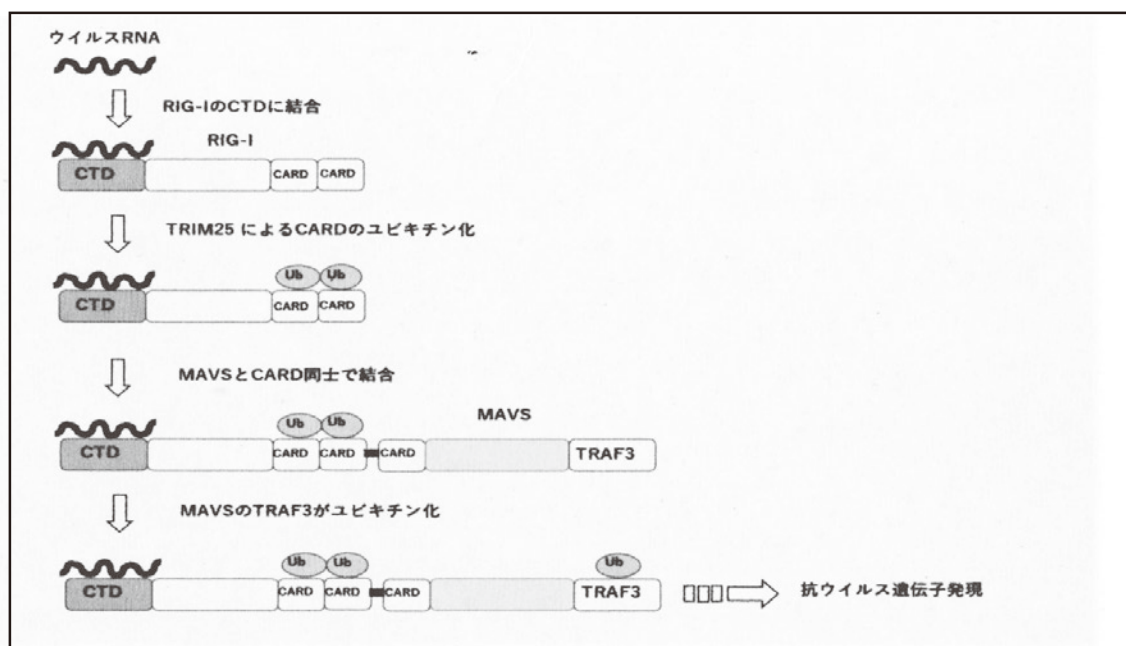


図2 SARS-CoV-2 による RIG-I の活性化と抗ウイルス遺伝子発現機構

RIG-I は CTD でウイルス遺伝子と結合し、次に CARD がユビキチン化された RIG-I は MAVS と CARD 同士で結合し、さらに MAVS のもつ TRAF3 がユビキチン化 (Ub) されて抗ウイルス遺伝子発現に至る。文献 15)より改変。この図は、反応機構をわかりやすく図示することを目的としており、各因子の立体構造を正確に反映しているものではない。

RIG-I も MDA5 も、活性化されるとミトコンドリア膜に存在する mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS) に結合する。この結合は、MAVS も持っている CARD を介して CARD 同士の相互作用による<sup>3)</sup>。この複合体によって、interferon regulatory factor (IRF)-3 および IRF-7 と NF- $\kappa$ B の活性化につながる細胞内シグナル伝達経路が活性化されて、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  をはじめとする抗ウイルス遺伝子の発現が刺激されることになる (図 2)<sup>3)</sup>。

## 5. RLRs と関連する SARS-CoV-2 の免疫回避

ウイルスはホストの免疫反応を回避するためのさまざまな機構を進化させてきたといえる。その第一はウイルス遺伝子変異による抗原性の変化をはじめとする変異株の出現であり、現実には COVID-19 パンデミックの最大の問題になっている。これはウイルスゲノムの複製に伴う変異による結果であり、積極的な免疫回避機構とはいえない。この他にもウイルスの種類によって、免疫機構のいろいろな段階に作用する回避機構が知られている。ここでは、SARS-CoV-2 の免疫回避機構全般については文献<sup>16-19)</sup>を紹介するにとどめ、以下は、RLRs による COVID-19 における PAMPs の検知に限って述べる。

#### (1) RIG-I ユビキチン化の抑制

上述のように、活性化された RIG-I と MAVS との結合は抗ウイルス作用において重要だが、その結合のためには、RIG-I 分子内の CARD の特異的部位 (K63) が tripartite motif protein 25 (TRIM25) の作用でユビキチン化される必要がある<sup>9)</sup> (図 2 参照)。SARS-CoV-1 と MERS-CoV のヌクレオカプシド (N) タンパク質がこの TRIM25 に結合して RIG-I のユビキチン化を阻害し、結果的に IFN 産生を抑えることが以前から知られていたが<sup>20)</sup>、同様に、SARS-CoV-2 の N タンパク質も TRIM25 を介した RIG-I のユビキチン化と IFN- $\beta$  産生を抑制することが示されている<sup>21, 22)</sup>。N タンパク質が高濃度になると、逆にそれらを高めるとの報告も見られ<sup>23)</sup>、この結果は、COVID-19 の重症化に伴うサイトカイン・ストームを説明するものと考察されているが、培養細胞にさまざまなコンストラクトを導入した強制発現実験の結果を、実際の感染症と直接関連付けるにあたっては慎重さが必要であると考えられる。

#### (2) N タンパク質による MAVS の抑制

最近になって、SARS-CoV-2 や SARS-CoV-1 の N タンパク質が MAVS と直接反応して下流に位置するシグナリング経路を抑制し、I 型 IFNs の産生をはじめとする抗ウイルス反応を抑制することが報告され、このような MAVS の抑制は、N タンパク質のアセチル化や、ある種のペプチドによる細胞の処理によって回復することから、治療への応用が示唆されている<sup>24)</sup>。この報告では、上に述べた TRIM25 抑制との関係は明らかにされておらず、また、やはり培養細胞やマウスでの強制発現系での実験に基づいている点ではさらなる検証が必要といえる。

#### (3) M タンパク質による IFNs 産生抑制

SARS-CoV-2 の膜 (M) タンパク質は、MAVS との結合をはじめとして、RIG-I の活性化による細胞内シグナル伝達機構を複数の段階で阻害し、IFNs の産生を抑制することが報告されている<sup>25-27)</sup>。これらの点において従来の SARS-CoV-1 や MERS-CoV と SARS-CoV-2 との間に多少の違いも認められており、変異に伴うウイルスの形質が変わりつつあることを示唆している。しかしながら、これらの研究も培養細胞へのウイルスタンパク質遺伝子導入による強制発現系を利用している点では同様である。

#### (4) ウイルス複製の細胞内区画化

コロナウイルスの複製が小胞体の膜に由来する二分子膜構造の中で行われるため<sup>27)</sup>、細胞質の RIG-I やエンドゾーム内の TLR3 および TLR7 から隔離され、PAMPs である RNA がホストによる検知をある程度回避することに役立つと報告されている<sup>28)</sup>。一方で、インフルエンザウイルスに関する研究においては、核内の RIG-I と細胞質の RIG-I との連携によってウイルス由来の RNA を検知することが報告されている<sup>29, 30)</sup>。また、これまで述べてきた

多くの研究結果から考えても、RIG-I による SARS-CoV-2 由来の RNA の検知機構とウイルス複製が遮断されているとは考えられず、SARS-CoV-2 複製の細胞内区画化の意義についてはさらに詳細な検討が待たれる。

## 結 語

自然免疫は感染初期の病原体検知から獲得免疫へと導く一連の反応を司る重要な反応機構であり、実際に RLRs とともに PRRs のメンバーを構成している TLRs の変異が COVID-19 の重症化や死亡リスクの増大を伴うことが報告されている<sup>31, 32)</sup>。また、最初にも述べたように、COVID-19 においては、自然免疫反応が比較的乏しく、炎症反応が強い傾向があるとすれば、その理由の解明は治療に資する可能性が大きい。本稿では、自然免疫反応の中でも RLRs を中心に COVID-19 における意義について考察したが、これは、免疫学において比較的新しい分野であり、特に細胞レベルでの実験結果を感染免疫にまで敷衍することが今後の大きな課題と思われる。

実際に、人工的な短鎖の RNA による RIG-I の活性化が RNA ウイルスに対する免疫を高めることが知られており<sup>33)</sup>、ヒトの SARS-CoV2 ウイルス受容体を発現した K18-hACE2 マウスにおいて、リン酸化 RNA 投与による RIG-I の活性化が抗 SARS-CoV2 自然免疫を高め、マウスの生存率を著しく改善することも報告されている<sup>34)</sup>。また、RIG-I 活性化がアポトーシスを誘導し、感染細胞やがん細胞を除去する可能性も指摘されている<sup>35, 36)</sup>。特に RNA ウイルスの変異の頻度が高く、今後も新型感染症パンデミックを起こす可能性が予測されることから、RIG-I の活性化が、広く RNA ウイルス感染症全般に対する治療法として期待されている<sup>37)</sup>。COVID-19 のみではなく、今後の新型感染症の有効な治療へと結びつけるためにも発展が望まれる分野といえる。

## 謝辞

ご校閲いただいた今泉忠淳博士（弘前大学医学研究科教授）に深謝する。

## 文献

- 1) Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, et al. 2020. Imbalanced host responses to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181: 1036-1045. doi:org/ 10.1016/ j.cell.2020.04.026.
- 2) Janeway CA Jr, Medzhitov R. 2002. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197-216.
- 3) Takeuchi O, Akira S. 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805-820.

- 4) Lichtman AH, Pillai S. 2018. *Cellular and Molecular Immunology* Elsevier.
- 5) Imaizumi T, Aratani S, Nakajima T, Carlson M, Matsumiya T, et al. 2002. Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) is induced in endothelial cells by LPS and regulates expression of COX-2. *Biochem Biophys Res Commun* 292:274-279.
- 6) Imaizumi T, Mori F, Yagihashi N, Kitamura H, Sashinami H, et al. 2007. Retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) and diseases. *Hirosaki Med J* 59(Suppl):S137-S142.
- 7) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, et al. 2004. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 5:730-737.
- 8) Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, et al. 2005. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 175:2851-2858.
- 9) Rehwinkel J, Gack MU. 2020. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nat Rev Immunol* 20:537-551.
- 10) Yamada T, Sato S, Sotoyama Y, Orba Y, Sawa H, et al. 2021. RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells. *Nat Immunol* 22:820-828. doi:org/10.1038/s41590-021-00942-0.
- 11) Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, et al. 2006. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 441:101-105.
- 12) Jensen S, Thomsen AR. 2012. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *J Virol* 86:2900-2910.
- 13) Mdkhana B, Sharif-Askari NS, Goel S, Hamid Q, Halwani R. 2021. Nucleic-acid-sensing pathways during SARS-CoV-2 infection: expectations versus reality. *J Inflamm Res* 14:199-216.
- 14) Goubau D, Deddouche S, e Sousa CR. 2013. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity* 38:855-869.
- 15) 小室晃彦. 2008. RIG-I 様受容体シグナルの負の制御. *ウイルス* 58:97-104.
- 16) Taefehshokr N, Taefehshokr S, Hemmat N, Heit B. 2020. Covid-19: perspective on innate immune evasion. *Front Immunol* 11:580641. doi:10.3389/fimmu.2020580641.
- 17) Bouayad A. 2020. Innate immune evasion by SARS-CoV-2: comparison with SARS-CoV. *Rev Med Virol* 30:e2135. doi:epdf/10.1002/rmv.2135.
- 18) Zhang Y, Zhang J, Chen Y, Luo B, Yuan Y, et al. 2021. The ORF8 protein of



- SARS-CoV-2 mediates immune evasion through potently downregulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 118:e2024202118. doi:org/10.10731/pnas2024202118.
- 19) Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, Baek K, et al. 2020. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature* 587:657-662. doi:10.1038/s41586-020-
  - 20) Hu Y, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. 2017. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 91:e02143-16. doi:org/10.1128/JVI.02143-16.
  - 21) Chen K, Xiao F, Hu D, Ge W, Tian M, et al. 2021. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein interacts with RIG-I and represses RIG-mediated IFN- $\beta$  production. *Viruses* 13:47. doi:org/10.3390/v13010047.
  - 22) Savellini GG, Anichini G, Gandolfo C, Cusi MG. 2021. SARS-CoV-2 N protein targets TRIM25-mediated RIG-I activation to suppress innate immunity. *Viruses* 13:1439. doi:org/10.3390/v13081439.
  - 23) Zhao Y, Sui L, Wu P, Wang W, Wang Z, et al. 2021. A dual-role of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in regulating innate immune response. *Signal Transduct Target Ther* 6:331. doi:org/10.1038/s41392-021-00742-w.
  - 24) Wang S, Dai T, Qin Z, Pan T, Cui F, et al. 2021. Targeting liquid-liquid phase separation of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein promotes innate antiviral immunity by elevating MAVS activity. *Nat Cell Biol* 23:718-732. doi:org/10.1038/s41556-021-00710-0.
  - 25) Zheng Y, Zhuang M-W, Han L, Zhang J, Nan M-L, et al. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther* 5:299. doi:org/10.1038/s41392-0202-00438-7.
  - 26) Sui L, Zhao Y, Wang W, Wu P, Wang Z, et al. 2021. SARS-CoV-2 membrane protein inhibits type I interferon production through ubiquitin-mediated degradation of TBK1. *Front Immunol* 12:662989. doi:10.3389/fimmu.2021.662989.
  - 27) Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, et al. 2006. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 80:5927-5940. doi:10.1128/JVI.02501-05.
  - 28) Knoop K, Kickers M, Worm SH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. 2008. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular

- network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol* 6:e226. doi:10.1371/journal.pbio.0060226.
- 29) Liu GQ, Lu Y, Raman SNT, Xu F, Wu Q, et al. 2018. Nuclear-resident RIG-I senses viral replication inducing antiviral immunity. *Nat Commun* 9:3199. doi:10.1038/s41467-018-05745-w
  - 30) LIu GQ, Zhou Y. 2019. Cytoplasm and beyond: dynamic innate immune sensing of influenza A virus by RIG-I. *J Virol* 93:e02299-18. doi:org/10.1128/JVI.02299-18.
  - 31) van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, et al. 2020. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA* 324:1-11. doi:10.1001/Jama.202013719.
  - 32) Dhangadamajhi G, Rout R. 2021. Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. *Human Cell* 34:1025-1027. doi:org/10.1007/s13577-021-00510-6.
  - 33) Ho V, Yong HY, Chevrier M, Narang V, et al. 2019. RIG-I activation by a designer short RNA ligand protects human immune cells against dengue virus infection without causing cytotoxicity. *J Virol* 93:e00102-19. doi:org/10.1128/JVI.00102-19.
  - 34) Marx S, Kümmerer BM, Grützner C, Kato H, Schlee M, et al. 2022. RIG-I-induced innate antiviral immunity protects mice from lethal SARS-CoV-2 infection. *Mol Ther Nucl Acids* 27:1225-1234.
  - 35) Rintahaka J, Wiik D, Kovanen PE, Alenius H, Matikainen S. 2008. Cytosolic antiviral RNA recognition pathway activates caspases 1 and 3. *J Immunol* 180:1749-1757.
  - 36) Besch R, Poeck H, Hohenauer T, Senft D, Hacker G, et al. 2009. Proapoptotic signaling induced by RIG-I and MDA-5 results in type I interferon-independent apoptosis in human melanoma cells. *J Clin Invest* 119:2399-2411.
  - 37) Yong HY, Luo D. 2018. RIG-I-like receptors as novel targets for pan-antivirals and vaccine adjuvants against emerging and re-emerging viral infections. *Front Immunol* 9:1379. doi:10.3389/fimmu. 2018.01379.