



ミトコンドリアが細胞内エネルギー環境を検知して 抗ウイルス免疫応答の強度を調節する仕組みの解明

理学研究科 生物科学専攻

教授 石原 直忠

Researchmap <https://researchmap.jp/10325516?lang=ja>

研究の概要

細胞内の構造体であるミトコンドリアの上には、感染したRNAウイルスを検知するシステム（MAVS タンパク質）が存在しています。しかし、酸素呼吸によりエネルギーを作る役割を持つミトコンドリアが、なぜウイルス応答に関わるのか、その理由は知られていませんでした。今回、ミトコンドリアの分裂に働くミトコンドリア上のMff タンパク質を解析したところ、MAVS タンパク質を調整しウイルス感染を制御する重要な役割を果たしていることを見出しました。さらに、このMff タンパク質は、ミトコンドリアのエネルギー生産が低下すると、ミトコンドリア上でそれを検知し、ウイルスに対する応答を弱めることがわかりました。栄養不足やミトコンドリア機能低下などのエネルギー低下時において、感染直後に起きる過剰な炎症反応を抑える代わりに長期的な免疫応答を維持できるようになると考えられます。ミトコンドリア上にウイルス感染を検知するシステムが存在する理由の一端を理解することができました。

研究の背景と結果

ミトコンドリアは細菌の細胞内共生に由来する細胞小器官であり、分裂と融合を繰り返しながらダイナミックにその形を変化させています。ミトコンドリアは酸素を利用して細胞内エネルギー通貨として知られるATPを産生するだけでなく、細胞の生死を制御するなど、さまざまな細胞内シグナル伝達においても多機能に働いています。その例として、ウイルスが感染したときに起きる自然免疫応答にもミトコンドリアが関与することがわかっています。細胞に感染したRNAウイルスのゲノム(RNA)は、細胞内で検知されると、その後にミトコンドリア上に運ばれ、MAVS タンパク質を足場とした複合体を介してウイルス感染に対抗する応答が進行します。

一方で、ミトコンドリアは細胞内で分裂と融合を行うことで、活発に形を変化させており、このミトコンドリアの動きは、栄養や免疫応答に伴って変化することがこれまでに知られていました。しかし、ミトコンドリアの形と機能と感染防御メカニズムの3者の関係性は十分には理解されておらず、なぜ免疫応答がミトコンドリア上で起きるのかわかっていませんでした。

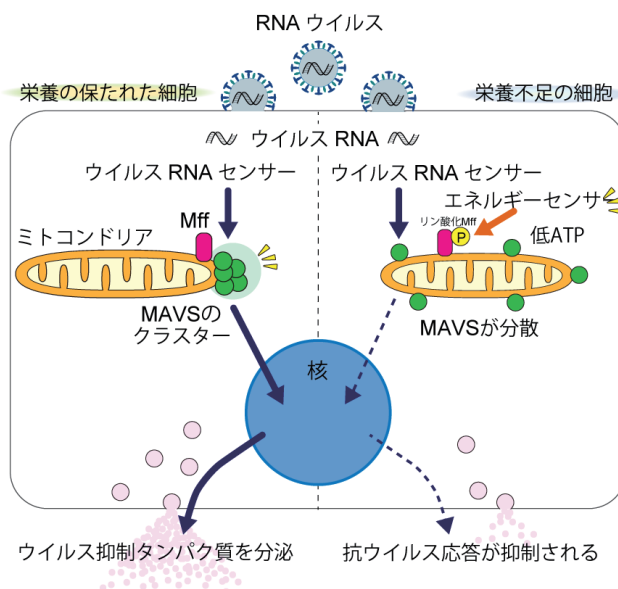
今回、ミトコンドリアの分裂に機能することが知られている、ミトコンドリア上のMff タンパク質の遺伝子を欠損した細胞を構築し解析したところ、RNAウイルス感染に対する応答が大きく低下することを見出し、また、Mff タンパク質はMAVS タンパク質を活性化させることを見出しました。これにより、Mff タンパク質はこれまでに知られていたミトコンドリア分裂に加えて、ミトコンドリア上でのウイルスへの応答という新しい機能を持つことが明らかになりました。

一方でMff タンパク質は、細胞内のATP濃度が低下するとAMPKという酵素によりリン酸化されることが知られていましたが、その役割はわかっていませんでした。今回、栄養・エネルギー低下時にMff タンパク質のMff がリン酸化され、その結果として抗ウイルス応答が抑制されることがわかり、ミトコンドリア膜上に存在するMff タンパク質は、ミトコンドリアで産生されるATPを速やかに検知・応答し、MAVS タンパク質の分布変化を介して応答の強さを調節していることが明らかになりました。エネルギー低下時の過剰な炎症反応は人体にとって危険なため、それを回避することで、より長い期間にわたり応答を起こ

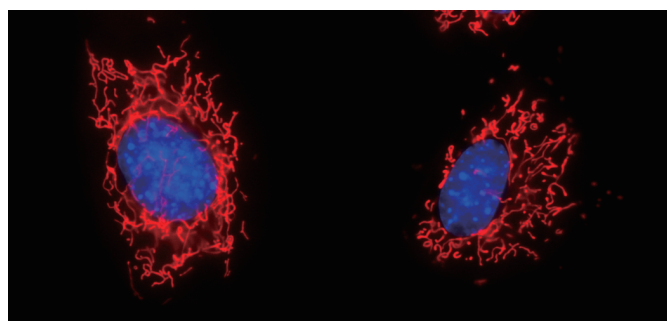
し続けることができるようになる可能性が考えられます。

研究の意義と将来展望

ウイルスに対する感染応答に栄養・代謝状態が関わっていることが明らかとなりました。ミトコンドリアを標的とした、ウイルス感染に対する重症化予防などの治療法開発につながることが期待されます。



RNAウイルスに対する応答は、ミトコンドリアのMff タンパク質によってエネルギー依存的に制御される。緑の丸はMAVS タンパク質を、ピンクの長丸はMff タンパク質を、また黄色いPはMffのAMPKによるリン酸化を表している。



マウス胎児線維芽細胞のミトコンドリアを赤く、核を青く染色した蛍光顕微鏡像。この視野に2つの細胞が映っている。ミトコンドリアは細長いネットワークとして細胞内に広く分布している。

特 許

論 文

参 考 URL

キーワード

Hanada, Yuki; Ishihara, Naotada et al. MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity. Nature Communications. 2020; 11(1): 5711. doi: 10.1038/s41467-020-19287-7

<https://mitochondria.jp/>

ミトコンドリア、細胞小器官、生体膜、細胞応答