



Mffの選択的スプライシングによるAMPK介在性リン酸化と抗ウイルス応答の制御

理学研究科 生物科学専攻

教授 石原 直忠

Researchmap <https://researchmap.jp/10325516>

研究の概要

ミトコンドリアの形態と機能は、細胞内シグナルや周囲の環境に反応して動的に変化していることが知られています。ミトコンドリア外膜タンパク質 Mff (mitochondrial fission factor) は、Drp1 (dynamin-related protein) をミトコンドリア分裂部位に局在化させるのみならず、MAVS (mitochondrial antiviral signaling) タンパク質による抗ウイルス応答の制御にも関与することを以前に見出しています (Y. Hanada et al, Nature Communications 2020) (図1)。Mff は AMPK (AMP-dependent protein kinase) によりリン酸化されることが知られていますが、その制御の詳細は十分には理解されていませんでした。

今回の研究から、Mff はマウスにおいて組織特異的な mRNA スプライシングを受けること、また Mff 欠損細胞に単一の Mff アイソフォームを導入する実験から、選択的スプライシングにより、AMPK によるリン酸化、ミトコンドリア分裂、および抗ウイルス応答が制御されることが明らかになりました (図2)。

研究の背景と結果

ミトコンドリアは、酸素呼吸によるエネルギー生産のみならず、代謝や様々な細胞シグナル応答にも関与する多機能な細胞小器官 (オルガネラ) です。生体エネルギー生産と代謝は主に内膜とマトリックスで行われますが、多くの細胞シグナル応答は外膜がかかっています。ミトコンドリア外膜では自然免疫応答の調節に関与していることが知られています。ウイルス RNA の感染時には、ミトコンドリア外膜上の MAVS タンパク質がその認識にかかり、免疫・炎症系因子を誘導させることでウイルス複製を抑制します。

我々は以前の研究で、ミトコンドリアの分裂に働くミトコンドリア外膜上の Mff が、Drp1 によるミトコンドリア分裂制御とは独立に、ミトコンドリア上で MAVS がクラスターを形成することを仲介することで自然免疫に機能することを示しました (図1)。さらに、ミトコンドリア機能低下時には AMPK による Mff のリン酸化が誘導され、その結果として自然免疫応答が抑制されることも見出しました。しかし、ミトコンドリアがなぜウイルス感染制御に関与しているのか、未だに十分には理解されていません。

私達は今回の研究で、マウスの胎児線維芽細胞 (MEF) および組織における Mff の AMPK によるリン酸化状況の解析を行いました。その結果、マウスでは組織特異的に Mff の選択的スプライシングを受けることがわかりました。さらに、Mff の選択的スプライシングにより、AMPK によるリン酸化の効率が変動し、その結果としてミトコンドリア分裂と抗ウイルス応答が調節されることを見出しました。

研究の意義と将来展望

ミトコンドリア上での Mff の複数の機能が、選択的スプライシングと AMPK を介したリン酸化によって調節されることを見出しました。この知見は、自然免疫応答がどのようにエネルギー代謝経路によって制御されているか、その分子機構の理解に大きく貢献することが期待されます。

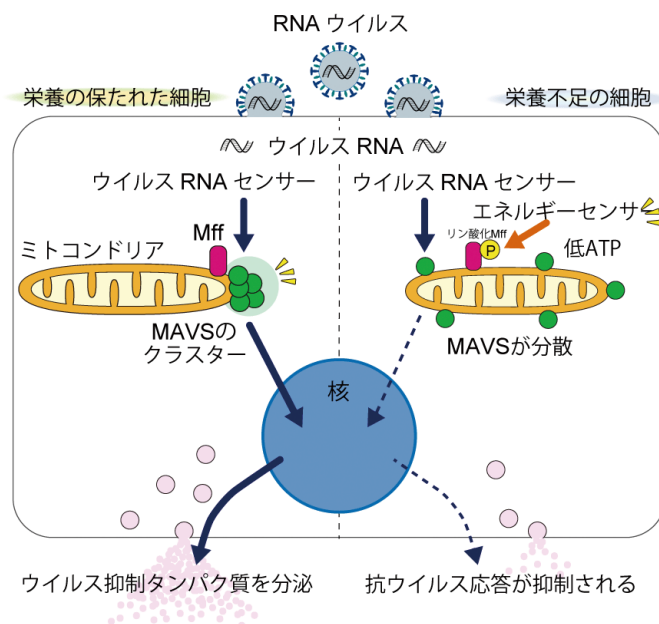


図1 RNAウイルスに対する応答は、ミトコンドリアのMffタンパク質によってエネルギー依存的に制御される

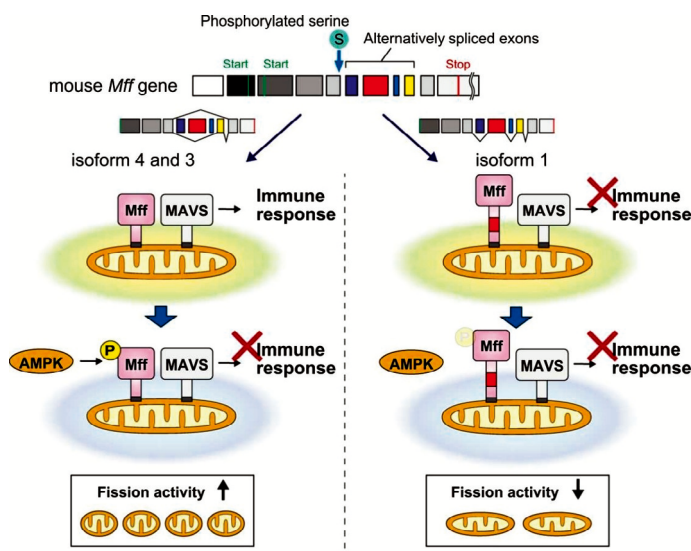


図2 Mffの選択的スプライシングが自然免疫応答に及ぼす効果

特許

論文 Hanada, Yuki et al. Alternative splicing of Mff regulates AMPK-mediated phosphorylation, mitochondrial fission and antiviral response. Pharmacol. Res. 2024, 209, 107414. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107414

参考URL <https://mitochondria.jp/>

キーワード ミトコンドリア、自然免疫応答、代謝制御