

RNA ウイルスに対する自然免疫におけるミトコンドリアの役割

九州大学大学院・理学研究院・生物科学部門 小柴 琢己

日時：3月10日(金) 18時～

場所：基礎研究棟6階セミナー室

【博士課程】感染症学 I (D83)

【修士課程】免疫学(M20)

真核細胞内に広く存在するミトコンドリアは、生体の代謝機能における主要な位置づけにあり、特にアデノシン三リン酸 (ATP) 合成の中核を担う為にエネルギー産生工場とも呼ばれている。ミトコンドリアは、その特徴的な形態や生理的な機能を合わせ持つために、これまでに幾多の研究が行われてきた。例えば、我々はミトコンドリアの機能を連想する際に、上述の ATP 産生と答えるが、それ以外にも細胞死 (アポトーシス)、脂肪酸 β 酸化、さらにはカルシウム濃度の恒常性など生命機能には欠くことのできない重要な役割も担っている。さらに近年の研究から、ミトコンドリアのこれまでほとんど周知されていなかった生理現象として、RNA をゲノムに持つウイルス (RNA ウイルス) に対する自然免疫にも密接に関わっている事実が明らかになってきた。

ヒトなどの哺乳動物において、RNA ウイルスに対する自然免疫は、Toll 様受容体 (TLR-3) が、その一躍を担っていることはよく知られている (TLR-3 経路)。ウイルス由来の核酸 (RNA) を主にエンドソーム内で発現している TLR-3 が認識後にその下流のシグナル伝達を促し、最終的にはウイルス制御因子の I 型インターフェロン (IFN) や炎症性サイトカインの産生に繋がり、免疫応答反応を誘引する。一方で、TLR-3 非依存的に進行する別経路も存在する (RLR 経路)。この経路は、C 型肝炎ウイルスやセンダイウイルスのように、生体膜融合により宿主細胞内に移行したウイルス由来の二本鎖 RNA (dsRNA) が、細胞内 RNA センサー分子である RIG-I、または MDA5 によって感染初期に認識され、そのシグナルがミトコンドリア外膜上に局在する膜タンパク質 MAVS (Mitochondrial anti-viral signaling) へと伝達される。その後、一連のシグナル伝達過程を伴い、転写因子 (IRF-3/7 と NF- κ B) の活性化、最終的には TLR-3 経路と同様に I 型 IFN などの産生へと導かれる。以上のように、ミトコンドリアを介した自然免疫応答の理解は近年、大変興味深いテーマのひとつとなってきた。

文献

1. Moriyama M, Chen IY, Kawaguchi A, Koshiba T, Nagata K, Takeyama H, Hasegawa H, Ichinohe T. The RNA- and TRIM25-binding domains of Influenza virus NS1 protein are essential for suppression of NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *J Virol* 90(8):4105-14, 2016.
2. Yoshizumi T, Ichinohe T, Sasaki O, Otera H, Kawabata S, Mihara K, Koshiba T. Influenza A virus protein PB1-F2 translocates into mitochondria via Tom40 channels and impairs innate immunity. *Nat Commun* 5:4713, 2014.
3. Ichinohe T, Yamazaki T, Koshiba T, Yanagi Y. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(44):17963-8, 2013.
4. Sasaki O, Yoshizumi T, Kuboyama M, Ishihara T, Suzuki E, Kawabata S, Koshiba T. A structural perspective of the MAVS-regulatory mechanism on the mitochondrial outer membrane using bioluminescence resonance energy transfer. *Biochim Biophys Acta* 1833(5):1017-27, 2013.
5. Koshiba T. Mitochondrial-mediated antiviral immunity. *Biochim Biophys Acta* 1833(1):225-32, 2013.
6. Koshiba T, Yasukawa K, Yanagi Y, Kawabata S. Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling. *Sci Signal* 4(158):ra7, 2011.