

第5回 細胞制御セミナー

演題： ミトコンドリアのウイルス自然免疫における役割

講師： 小柴 琢己 先生

九州大学 大学院理学研究院 生物科学部門・准教授

日時： 平成 25 年 10 月 11 日（金） 16:10～17:40

場所： 長崎大学薬学部第二講義室（2階）

要旨： 真核細胞内に存在するミトコンドリアは、主としてエネルギー産生場として広く周知されているが、その機能以外にもさまざまな細胞応答ともリンクし、各種のシグナル伝達過程における中継地点としての役割をもつユニークなオルガネラである。例えば、アポトーシス（細胞死）時には、細胞外からの刺激が受容体を介して細胞内の各種シグナル伝達因子に伝わり、その情報がミトコンドリアに集約する、まさに情報伝達のハブとしての機能を担っている。

近年、ミトコンドリアは細胞内の「抗ウイルス自然免疫」にも積極的に関与していることが明らかになってきた。この免疫応答反応は、宿主細胞内に移行したウイルス由来の核酸（dsRNA）が、細胞内 RNA センサー分子（RIG-I）により感染初期に認識されることにより開始する（RIG-I 経路）¹⁾。以後、その情報がミトコンドリア外膜上に局在する膜タンパク質（MAVS）へと伝達され、ミトコンドリア下流に位置する各種転写因子やリン酸化酵素の活性化、最終的に抗ウイルスタンパク質（インターフェロンや炎症性サイトカイン）の発現へと導かれることで、免疫応答を誘導し、さらには獲得免疫の活性化へとつながっていく。

私たちの研究室ではこれまでに、ミトコンドリア外膜上で RIG-I 経路の免疫調節機構の一部を明らかにしており、2009 年にはミトコンドリア融合に関わる因子（Mfn2）がこの経路の負の調節分子として機能することを報告した²⁾。事実、遺伝学的にミトコンドリア外膜上から *Mfn2* を欠損させたマウス由来の細胞株にウイルス感染を起こすと、過剰なインターフェロン産生が誘導されることなどが実験的に示された。また、細胞内抗ウイルス免疫応答を引き起こす際には、ミトコンドリア本来の生理機能も重要であることを突き止め、ミトコンドリア内膜で形成される膜電位（ $\Delta\Psi_m$ ）の維持は、一連のシグナル伝達過程に必須要因として働くことも明らかにした³⁾。現在、私たちはミトコンドリアと抗ウイルス免疫との関連性を様々な角度から研究を進めている。

1) *Koshiba, T. (2013). Mitochondrial-mediated antiviral immunity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1833, 225-232.

2) Yasukawa, K., Oshiumi, H., Takeda, M., Ishihara, N., Yanagi, Y., Seya, T., Kawabata, S. and *Koshiba, T. (2009). Mitofusin 2 inhibits mitochondrial antiviral signaling. *Sci. Signal.*, 2, ra47.

3) *Koshiba, T., Yasukawa, K., Yanagi, Y. and Kawabata, S. (2011). Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling. *Sci. Signal.*, 4, ra7.

連絡先：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 細胞制御学分野
武田 弘資

TEL: 095-819-2417

E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp