



インフルエンザウイルスが炎症反応を引き起こすメカニズムを解明

1. 発表者：

一戸 猛志（東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター ウイルス学分野 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆インフルエンザウイルスが酸化 DNA を放出するメカニズムを明らかにした。
- ◆インフルエンザウイルスにより放出された酸化 DNA は IL-1 β の分泌を増加させた。
- ◆インフルエンザウイルスだけでなく、強い炎症を引き起こす他のウイルスの病原性発現機構の解明などに役立つと期待される。

3. 発表概要：

インフルエンザウイルスの M2 タンパク質や PB1-F2 タンパク質は炎症反応に関わることが知られています。しかし、これらのウイルスタンパク質がどのように炎症反応を引き起こしているのか、その詳細なメカニズムは不明でした。東京大学医科学研究所感染症国際研究センターウイルス学分野の一戸准教授らの研究グループは、インフルエンザウイルスを感染させたマクロファージでは、核やミトコンドリア由来の DNA が細胞質中やマクロファージ細胞外トラップと呼ばれるネット状の構造物中に多く検出できることを見出しました。これらの DNA には酸化 DNA が含まれており、インフルエンザウイルスの複製に必須の M2 タンパク質（注 1）が酸化 DNA の放出を引き起こしていることを明らかにしました。またミトコンドリア内に局在する PB1-F2 タンパク質（注 2）は、ウイルス RNA 存在下で酸化 DNA の放出を誘導しました。核やミトコンドリア由来と考えられるこれらの酸化 DNA は、NLRP3（注 3）や AIM2 インフラマソーム（注 4）依存的な IL-1 β （注 5）の産生を誘導しており、これがウイルス感染局所の炎症応答に関わっていることが示唆されました。M2 タンパク質のようなイオンチャネル活性を持つウイルスタンパク質は新型コロナウイルスを含む他のウイルスにも認められることから、本研究成果はインフルエンザウイルスだけでなく、新型コロナウイルスなどの強い炎症反応を引き起こすウイルスの病原性発現機構の解明にも繋がると期待されます。

本研究は日本学術振興会特別研究員事業などの一環として、また先進医薬研究振興財団および東京生化学研究会の助成を受けて得られたものです。研究成果は 2020 年 6 月 15 日の米国の科学雑誌「*iScience*」のオンライン版に公開されました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

インフルエンザウイルスの M2 タンパク質は、細胞内イオンバランスを変化させることにより NLRP3 インフラマソーム依存的な IL-1 β の産生を誘導します。またインフルエンザウイルスの PB1-F2 タンパク質は、ミトコンドリア由来活性酸素種（ROS）依存的に NLRP3 インフラマソームを活性化させることが報告されています。しかし、これらのウイルスタンパク質がどのように NLRP3 インフラマソームを活性化させているのか、その詳細なメカニズムは不明でした。

② 研究内容

研究グループは、インフルエンザウイルスを感染させたマクロファージでは、核やミトコンドリア由来の DNA が細胞質中やマクロファージ細胞外トラップと呼ばれるネット状の構造物中に多く検出できることを見出しました（図1）。これらの DNA には酸化 DNA が含まれていることも分かりました。インフルエンザウイルスが酸化 DNA を誘導するメカニズムを解析したところ、インフルエンザウイルスの M2 タンパク質はそれ単独で、PB1-F2 タンパク質はウイルス RNA 存在下で酸化 DNA を誘導することを突き止めました。インフルエンザウイルスを感染させたマクロファージに酸化 DNA を加えると IL-1 β の産生が増加し、これは NLRP3 特異的な阻害剤で抑制されたことから、インフルエンザウイルスが誘導する酸化 DNA は NLRP3 インフラマソーム依存的な IL-1 β の産生を増幅させていることが示唆されました。また細胞内 DNA センサーとして機能する AIM2 を欠損したマクロファージでは、野生型のマクロファージと比較してインフルエンザウイルス感染後の IL-1 β の産生が有意に低下したことから、インフルエンザウイルスが誘導する核またはミトコンドリア由来 DNA は、AIM2 インフラマソーム依存的な IL-1 β の分泌を促進させていることが示唆されました。

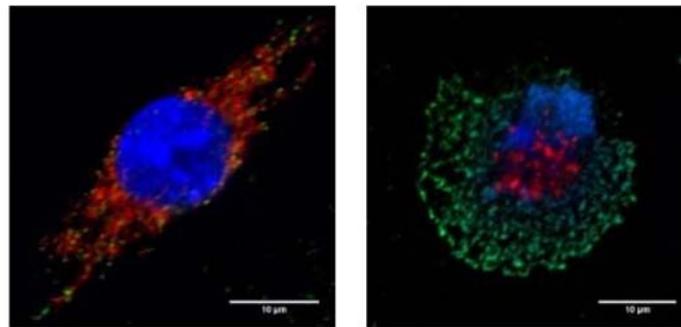


図1. インフルエンザウイルスを感染させる前(左)と感染24時間後のマクロファージ(右)。核を青、ミトコンドリアマーカーのMAVSを赤、二本鎖DNAを緑で染色している。右下の白い棒の長さ10 μ m。

③ 社会的意義・今後の予定

本研究成果は、未解明であったインフルエンザウイルス M2 タンパク質や PB1-F2 タンパク質による NLRP3 インフラマソームの活性化機構を明らかにしただけでなく、DNA ウイルスの細胞内センサーとして機能する AIM2 インフラマソームが RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスの感染時にも重要な役割を果たしていることを示した重要な知見です。これまでの常識では RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスの感染には、細胞内の RNA センサーが重要な役割を果たしていると考えられてきましたが、今後は DNA センサーの役割についても考慮する必要があります。これらの知見を活かして、今後は新型コロナウイルスが強い炎症反応を引き起こすメカニズムの解析にも取り組むことにより、新型コロナウイルスがサイトカインストーム（注6）などによりヒトで重症化するメカニズムの解明を目指します。

5. 発表雑誌：

雑誌名：iScience

論文タイトル：Influenza virus-induced oxidized DNA activates inflammasomes

著者：森山美優、長井みなみ、丸鶴雄平、小柴琢己、川口 寧、一戸猛志

DOI 番号：https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101270

6. 問い合わせ先：

＜研究に関するお問い合わせ＞

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター ウイルス学分野

准教授 一戸 猛志 (いちのへ たけし)

Tel : 03-6409-2125

E-mail : ichinohe@ims.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関するお問い合わせ＞

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

Tel : 090-9832-9760

E-mail : koho@ims.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説

注 1) M2 タンパク質

プロトンチャネルとして機能することによりインフルエンザウイルスの増殖に必須のウイルスタンパク質である一方、ウイルスが細胞に感染したときの炎症反応を引き起こす原因となる。研究グループはこれまでにインフルエンザウイルスの M2 タンパク質が NLRP3 インフラマソーム依存的な IL-1 β の分泌 (炎症反応) に必要であることを示している。

【参考】2013年10月14日プレスリリース「インフルエンザウイルス感染によって起こる炎症反応のメカニズムを解明」

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/ichinohe-lab/131016.pdf>

注 2) PB1-F2 タンパク質

インフルエンザウイルスがコードする 90 アミノ酸程度の短いペプチド。ミトコンドリア内に入り、ミトコンドリアを断片化させることにより、ウイルスに対する自然免疫応答を抑制している一方、ダメージを受けたミトコンドリアから酸化 DNA を放出させている。

注 3) NLRP3 インフラマソーム

NLRP3 は、ウイルスや細菌、環境中の刺激物 (シリカ、アスベストなど) によって活性化する細胞内の自然免疫受容体。活性化すると細胞内で NLRP3 インフラマソームと呼ばれる巨大なタンパク質複合体を形成して、IL-1 β の分泌を促進させる。

注 4) AIM2 インフラマソーム

AIM2 は、ウイルス由来の二本鎖 DNA によって活性化する細胞内の自然免疫受容体。活性化すると細胞内で AIM2 インフラマソームと呼ばれる巨大なタンパク質複合体を形成して、IL-1 β の分泌を促進させる。

注 5) IL-1 β

ウイルス感染局所の炎症反応に関わるサイトカイン。IL-1 β は好中球に作用して、好中球細胞外トラップ (NETs: neutrophil extracellular traps) を誘導することも知られている。この NETs は重症 COVID-19 患者でしばしばみられる血栓の原因のひとつとして考えられている。

注 6) サイトカインストーム

ウイルス感染や薬剤投与などがきっかけで血中の炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF α) が異常に上昇し、その作用が全身に及ぶことにより多臓器不全などを引き起こす。サイトカイン産生のブレーキが効かずに、なぜサイトカインの異常な産生状態が起こるのか？ウイルス側や宿主側の要因は何か？など発症機序には不明な点が多い。

8. 添付資料：

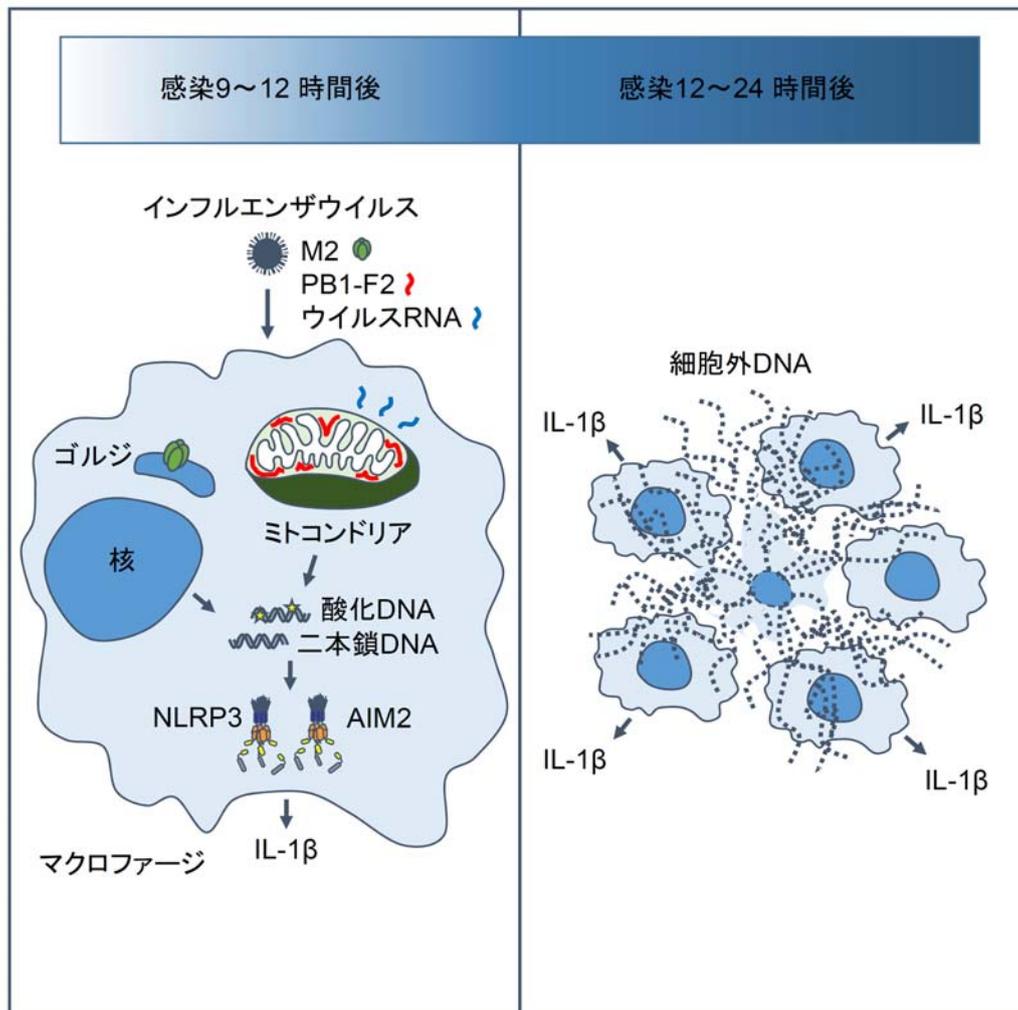


図 2. 本研究成果のまとめ

インフルエンザウイルスが細胞に感染すると、ウイルスの M2 タンパク質の作用により、酸化 DNA が細胞質中へ放出する。ミトコンドリアに局在する PB1-F2 タンパク質は、ウイルス RNA 存在下で酸化 DNA を放出させる。酸化 DNA を含む核やミトコンドリア由来の二本鎖 DNA は NLRP3 や AIM2 インフラマソーム依存的な IL-1 β の分泌を引き起こす。細胞質中の DNA 量はインフルエンザウイルス感染 8~9 時間後にピークとなる一方、ウイルス感染 12 時間後をピークに細胞外にも DNA が検出できるようになる。さらにウイルス感染 24 時間後にはマクロファージ細胞外トラップと呼ばれるネット状の構造物中に DNA を検出できるようになる (図 1 右)。この細胞外 DNA は周囲のマクロファージに作用して、IL-1 β の産生を増大させていると考えられる。