

No.	22-3066	
研究課題名	ミトコンドリア・ダイナミクスによる抗ウイルス自然免疫制御機構に関する研究	
研究代表者	小柴 琢己 (福岡大学 理学部化学科・教授)	
研究組織	受入教員	一戸 猛志 (東京大学医科学研究所・准教授)
	分担者	錦織充広 (福岡大学 理学部・助教)
	分担者	有光典子 (感染症国際研究センターウイルス学分野・技術補佐員)
	分担者	中山風月 (感染症国際研究センターウイルス学分野・技術補佐員)
	分担者	橋本紗英 (感染症国際研究センターウイルス学分野・技術補佐員)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

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 の産生を誘導する (Ichinohe et al. Nat Immunol. 2010)。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る。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あった。本研究では、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た。これらのDNAには酸化DNAが含まれていることも明らかとなった。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を誘導することを明らかにした。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明らかとなった。今後はインフルエンザウイルス感染に伴うミトコンドリア・ダイナミクスへの影響を解析し、ウイルス感染に伴うミトコンドリアの形態変化が抗ウイルス自然免疫応答に与える影響を解析する。