

No.	25-3137	
Project Title	インフルエンザウイルス感染による自然免疫制御機構の解析	
Principal Investigator	Atsushi Kawaguchi (University of Tsukuba・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Takeshi Ichinohe (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Associate professor)
	Project Member (s)	大森星楽 (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）

高齢者においては、インフルエンザウイルス感染後に細菌性の二次性肺炎を発症する頻度が高く、その結果として重症化や死亡に至るリスクが顕著に上昇することが広く知られている。本研究では、このような重症化の背景にある分子基盤を明らかにすることを目的とし、インフルエンザウイルス感染によって誘導される自然免疫応答の活性化機構を詳細に解析した。特に、過剰な炎症反応の誘導に関与する新規因子として、ウイルス由来タンパク質とミトコンドリア機能の相互作用に着目した。

まず、ウイルスの M2 タンパク質がミトコンドリア DNA (mtDNA) の酸化損傷に関与している可能性を検証するため、ヒト由来細胞株 293FT に対してインフルエンザウイルス感染、あるいは M2 タンパク質発現プラスミドの導入を行った。その後 24 時間培養し、ミトコンドリア DNA を精製したうえで、酸化損傷の指標として広く用いられる 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) に対する特異抗体を用いたドットプロット解析を実施した。その結果、M2 タンパク質の発現単独でも、またウイルス感染条件下でも、酸化型ミトコンドリア DNA の有意な蓄積が認められ、M2 がミトコンドリアにおける酸化ストレス誘導に関与することが示唆された。

次に、この酸化ミトコンドリア DNA が炎症性サイトカイン産生に与える影響を明らかにするため、マウスマクロファージ様細胞株 J774A.1 を用いた感染実験を行った。特に、ミトコンドリア由来の活性酸素種 (ROS) を選択的に除去する抗酸化剤 Mito-TEMPO を用いた阻害実験、および外因性の酸化 DNA を添加する実験系を構築し、IL-1 β 産生量を ELISA により定量した。その結果、Mito-TEMPO 処理によりウイルス感染に伴う IL-1 β 産生は顕著に抑制される一方で、酸化 DNA を添加した条件では IL-1 β 産生が増強されることが明らかとなり、酸化ミトコンドリア DNA が炎症応答の増幅因子として機能することが示された。

さらに本年度の解析により、インフルエンザウイルスの非構造タンパク質 NS1 が酸化型ミトコンドリア DNA と直接的に結合することを新たに見出した。この相互作用は、結果として IL-1 β の過剰な誘導を抑制する方向に働くことが示唆され、ウイルスが宿主の炎症応答を巧妙に制御する分子機構の一端を明らかにする成果となった。

加えて、高齢個体ではミトコンドリア機能の低下や恒常性維持機構の破綻が進行していることが報告されていることから、これらの変化が感染時の炎症応答や病態形成にどのような影響を及ぼすかを検証する必要がある。今後は、ミトコンドリア DNA に構造的異常を有するいわゆる Mito マウスを用いた感染モデルを確立し、若齢個体との比較解析を通じて、加齢に伴うインフルエンザ重症化の分子メカニズムの全体像解明を目指す予定である。これにより、重症化予測や新規治療標的の同定につながる知見の創出が期待される。