

No.	25-3144	
Project Title	核内増殖型ウイルスによるミトコンドリア制御機構の解明	
Principal Investigator	Tomoyuki Honda (Okayama University・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）

ミトコンドリアはATP産生を担う細胞内小器官として広く知られているが、それにとどまらず、細胞内シグナル伝達の中核として多面的な機能を有している。とりわけウイルス感染時には、自然免疫応答の誘導・制御に深く関与する重要なプラットフォームとして機能しており、RIG-I様受容体経路やインフラマソーム活性化などの起点として位置づけられている。このような性質を持つことから、ミトコンドリアは宿主防御の要となる一方で、ウイルスにとっても戦略的に制御すべき標的であり、多くのウイルスがミトコンドリア関連因子や局在性タンパク質を介して宿主免疫の回避を図っている。

細胞質で複製を行うRNAウイルスにおいては、ウイルスタンパク質が比較的容易にミトコンドリアへアクセスできる環境にあるため、直接的な相互作用を介した制御機構が多数報告されている。一方で、核内で複製を行うウイルスの場合、ウイルスタンパク質は核と細胞質という異なる区画をまたいで機能する必要があるため、その中でミトコンドリアにも影響を及ぼすためには、より高度に制御された局在機構が必要とされる。このような核内複製型RNAウイルスの代表例として、インフルエンザウイルスおよびボルナ病ウイルス（Borna disease virus; BDV）が挙げられる。

インフルエンザウイルスに関しては、アクセサリタンパク質であるPB1-F2がミトコンドリアに局在し、ミトコンドリア膜電位を低下させることでその構造を断片化させ、結果として自然免疫応答の活性化を抑制することが報告されている。このような知見は、核内複製型ウイルスであってもミトコンドリア機能を標的とした免疫回避戦略を有することを示している。BDVにおいても同様に、感染細胞ではミトコンドリア膜電位の低下や機能障害が観察されており、本研究ではその分子基盤の解明を進めている。

これまでの解析から、BDVのリン酸化タンパク質（Pタンパク質）がミトコンドリアに局在する宿主因子（MitBP）と相互作用することが明らかとなった。Pタンパク質は本来、ウイルスRNAの転写および複製複合体の構成要素として核内に存在することが知られているが、その一部がミトコンドリアへ移行する可能性が示唆されており、この点は従来の理解を超える新規性の高い知見である。しかしながら、Pタンパク質がどのような分子機構によってミトコンドリアへ輸送されるのか、その詳細については依然として不明であり、解明すべき重要な課題として残されている。本年度は、ミトコンドリアに様々な刺激を加え、Pの有無でミトコンドリアの反応に変化があるか検討した。その結果、ミトコンドリアの形態上の差異はPの有無で違いを認めなかったが、MitBPの翻訳後修飾に変化を認めた。

今後は、BDV Pタンパク質と相互作用する宿主因子と一戸研究室が持つミトコンドリアストレス関連キナーゼPINK（PTEN-induced kinase）の遺伝子改変動物及び細胞を駆使して、P発現によるミトコンドリア機能の変調がウイルス複製や宿主応答に与える影響を統合的に解析する予定である。これにより、BDV感染におけるミトコンドリア制御機構の全体像とその生物学的意義を明らかにし、核内複製型ウイルスに共通する新たな免疫回避戦略の理解につながることが期待される。