



インフルエンザウイルス感染時における細胞内ミトコンドリアの役割を解明

概要

私たちの細胞内には、ミトコンドリアとよばれるエネルギーを創り出すために重要な働きをしている細胞小器官が存在しています。九州大学大学院理学研究院の小柴 琢己准教授らの研究グループは、インフルエンザウイルスが細胞内に侵入した際にウイルスによって作られる、ある部品（タンパク質）の働きで、ミトコンドリアの機能が著しく弱まる仕組みを、分子レベルで初めて解明しました。このタンパク質は、高病原性（H5N1型）や過去にパンデミックをもたらした亜型ウイルス間でその存在が確認されており、今回の発見は今後のウイルス対策を進める上での手助けとなることが期待されます。

本研究成果は、本学医学研究院と東京大学医科学研究所との共同研究によるもので、2014年8月20日（水）午後6時（日本時間）に、Nature 姉妹誌のオンラインジャーナル『Nature Communications』に掲載される予定です。

背景

私たちの細胞の中にはミトコンドリアとよばれる細胞小器官が存在し、その主な働きは代謝活動に必要なエネルギーを創り出すことです。また、ミトコンドリアの機能にはエネルギー産生以外にも細胞にとって重要な役割が知られており、例えばカルシウム濃度の調節や脂肪酸の酸化などが挙げられます。さらに最近の研究からは、ミトコンドリアはインフルエンザウイルスをはじめとしたRNAをゲノムにもつウイルス（※1）に対する免疫反応にも関係していることが明らかになってきました。

インフルエンザウイルスは細胞に感染すると、その細胞内でウイルスの部品となる様々なタンパク質やRNAを作りだし、新たなウイルスが複製されます。一方、私たちの体の中ではウイルスに対する免疫システムが働き、ウイルスの増幅を阻止しようとしています。ミトコンドリアは、そのような免疫発動のプラットフォームとしても使われています。これまでにインフルエンザウイルスはPB1-F2（※2）と呼ばれるタンパク質を感染細胞内で作り出し、ミトコンドリアの機能に影響を及ぼしていることは明らかになっていましたが、その詳しい仕組みに関してはよく分かっていませんでした。

内容

今回、研究グループは、病原性の異なるインフルエンザウイルス亜型間で作られるPB1-F2タンパク質の長さの違いに着目して、ミトコンドリアとの親和性に関する詳細な解析を行いました。その結果、多くの高病原性（H5N1型）ウイルス間で存在しているタイプの90アミノ酸から成る長鎖PB1-F2は、特異的にミトコンドリアに運ばれている一方で、低病原性（H1N1型）ウイルスの主なタイプである57アミノ酸より構成される短鎖PB1-F2はミトコンドリアに局在できないことを明らかにしました。また、長鎖PB1-F2はミトコンドリア内に運ばれる際に、その入り口となるTom40（※3）チャネルタンパク質の中を經由して目的の場所に輸送され、その蓄積によりミトコンドリアの形態を異常化し、最終的に細胞の免疫応答における機能低下をもたらすことを発見しました。このようなミトコンドリアの異常は、低病原性ウイルスでみられるタイプの短鎖PB1-F2では確認できませんでした。以上の結果より、PB1-F2はその長さに違いで細胞に及ぼす影響が異なっていることが明らかになりました。

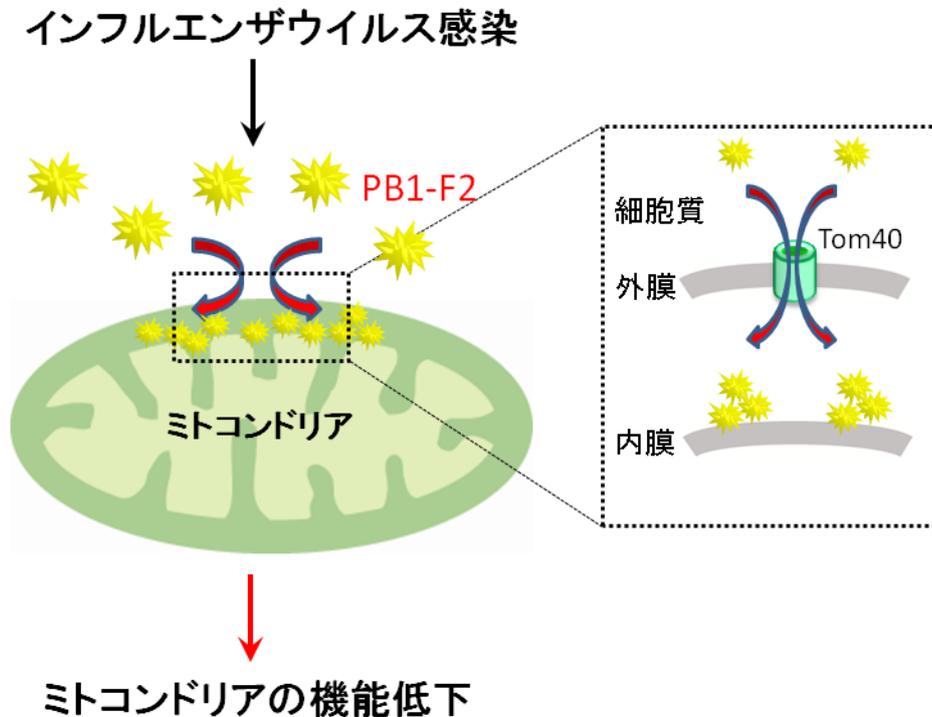
効果・今後の展開

今回の結果より、インフルエンザウイルス感染後においても、PB1-F2のミトコンドリア内への取り込みを制御することができればミトコンドリアの機能維持、つまりは細胞の免疫機能を保持できることが示唆されました。したがって本研究成果は、ウイルスタンパク質の細胞内での挙動を意図的にコントロールすることがウイルス感染による重篤化を防ぐ一つの可能性に繋がると期待され、今後そのような応用への発展が望まれます。

■ 発表論文

Takuma Yoshizumi, Takeshi Ichinohe, Osamu Sasaki, Hidenori Otera, Shun-ichiro Kawabata, Katsuyoshi Mihara, and Takumi Koshiba (2014). Influenza A virus protein PB1-F2 translocates into mitochondria via Tom40 channels and impairs innate immunity. *Nature Communications*, 5, 4713.

【解説図】



【用語解説】

(※1) RNA ウイルス

遺伝物質としてリボ核酸 (RNA) をゲノムに持つウイルスの総称で、一般に RNA ウイルスは感染した細胞の細胞質で増幅する。代表的なウイルスとしては、インフルエンザウイルスや C 型肝炎ウイルスなどが属する。

(※2) PB1-F2

インフルエンザウイルスのゲノム (PB1 遺伝子) 中にコードされているタンパク質の一つで、各亜型ウイルスで発現されるタンパク質の長さが異なっている。

(※3) Tom40

ミトコンドリアの外膜に局在する膜透過装置 (チャネル) の一部で、細胞質側で合成されたタンパク質がミトコンドリア内に輸送される際の「穴」の役割を担っている。

【お問い合わせ】

九州大学大学院理学研究院 准教授
小柴 琢己 (こしば たくみ)
電話 : 092-642-2633
FAX : 092-642-2633
Mail : koshiba@kyudai.jp