

Studies on the role of oxidative phosphorylation for mitochondrial antiviral innate immunity

吉住, 拓馬

<https://doi.org/10.15017/1931736>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	吉住 拓馬			
論文名	Studies on the role of oxidative phosphorylation for mitochondrial antiviral innate immunity (抗ウイルス自然免疫応答における酸化的リン酸化の役割に関する研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	氏名 小柴 琢己
	副査	九州大学	教授	氏名 川畑 俊一郎
	副査	九州大学	教授	氏名 池ノ内 順一
	副査	九州大学	教授	氏名 久下 理

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリアは酸化的リン酸化によりエネルギー (ATP) 産生を行うオルガネラであるが、近年 RNA ウイルスの感染に対する自然免疫応答のプラットフォームとしての機能も明らかになっている。このミトコンドリアを介した抗ウイルス自然免疫は、細胞質中に局在する RIG-I 受容体 (RLR) によるウイルス由来 RNA の認識により開始され、その後の一連のシグナル伝達反応を伴い最終的に抗ウイルスタンパク質群の I 型インターフェロンや炎症性サイトカインが産生される (RLR 経路)。これまでの先行研究では、RLR 経路においてミトコンドリアの膜電位維持が必須であると考えられてきたが、そのメカニズムに基づく理解は不十分であった。

本研究は、酸化的リン酸化と RLR 経路との連携を主に培養細胞を用いた実験により明らかにし、ミトコンドリアタンパク質の一つ OPA1 の構造機能解析により、RLR 経路における酸化的リン酸化の役割を分子レベルで説明することに成功した内容である。本研究の立ち上げにおいて、使用する細胞株をミトコンドリアの酸化的リン酸化が亢進される培養条件を探索し、その結果、ガラクトースを主な炭素源とした培地での培養条件を確立することが出来た。その後、確立したガラクトース培養条件のもとで細胞培養を行い、RNA ウイルス感染実験による酸化的リン酸化の寄与を調べた。酸化的リン酸化を特異的に阻害する化合物 (ロテノン、アンチマイシン A、およびオリゴマイシン) の添加により、RLR 経路の活性化はほぼ完全に抑制されることが確認された。一方で、対照実験として行った DNA ウイルスによる感染実験では、このような自然免疫応答への影響は見られなかった。このことは、酸化的リン酸化と RLR 経路の活性化には明らかな相関があることを示唆している。さらに、本研究ではミトコンドリアの酸化的リン酸化活性を低下させる各種変異細胞株 (ρ_0 、ND1、および COX) を用いて、同様のウイルス感染実験を行った。これら変異株でも野生型細胞と比較して明らかに免疫応答が抑制されていることが示された。最後に、本研究ではミトコンドリアの酸化的リン酸化活性の調節因子の一つであるミトコンドリアタンパク質 (OPA1) の役割に着目し、OPA1 の構造機能解析から、一連の免疫応答における酸化的リン酸化の寄与を分子レベルで明らかにした。

以上の結果は、ミトコンドリアの ATP 産生の源である酸化的リン酸化活性が RLR 経路の調節に関与していることを初めて示した研究であり、自然免疫学および細胞生物学の両分野において価値ある業績であると認められる。よって、本研究者は博士 (理学) の学位を受ける資格があるものと認める。