

MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity

花田, 有希

<https://hdl.handle.net/2324/4475029>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名：花田 有希

論 文 名：MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK
for acute antiviral immunity

(ミトコンドリアのエネルギー代謝に依存した Mff による抗ウイルス免疫
応答の制御機構)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

ミトコンドリアはエネルギー産生のみならず、様々な細胞内情報伝達においても重要な機能を持つ多機能な細胞小器官である。MAVS タンパク質は RNA ウイルス感染時の免疫応答に必須のタンパク質であり、ミトコンドリアの外膜に局在している。MAVS を介した免疫応答がミトコンドリアのダイナミクスやエネルギー代謝によって制御されることが知られていたが、ミトコンドリアのエネルギー代謝と免疫応答をつなぐ分子機構は不明であった。今回私は哺乳類培養細胞を用いて、ミトコンドリア分裂に必須な Drp1 タンパク質のミトコンドリア局在化に働く Mff タンパク質の機能を調べたところ、ミトコンドリアのエネルギー状態を検知して MAVS を活性化することを見出した。Mff はミトコンドリア分裂や Drp1 の機能とは独立して、ミトコンドリア上で MAVS を集合させ（「MAVS クラスター」と呼ぶ）、抗 RNA ウイルス自然免疫応答を活性化する機能を持っていた。ミトコンドリアの呼吸機能の低下時には、Mff は細胞内エネルギーセンサーである AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) によりリン酸化されることで、MAVS クラスター形成が抑制され、急性の抗ウイルス応答が低下した。一方で、長期的な抗ウイルス応答を経て免疫寛容に至る際には、Mff 依存的に MAVS クラスターのミトコンドリア局在性が部分的に失われた。これらのことから、Mff は AMPK を介してミトコンドリアのエネルギー代謝を検知することで、ミトコンドリア上でエネルギー代謝と免疫応答をつなぐ機能を持つことが明らかになった。