

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.

(別紙様式2)

氏名	花田 有希
論文名	MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity
論文調査委員	主査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 小野 悦郎 副査 九州大学 教授 池田 史代

論文審査の結果の要旨

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。今回申請者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、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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的立場から種々の質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。

よって主査副査3人の調査委員の合議の結果、試験は合格とした。