

# ミトコンドリアと自然免疫

西 翔平・錦織 充広・小柴 琢己\*

(令和3年11月30日受理)

## Mitochondria and innate immunity

Shohei NISHI, Mitsuhiro NISHIGORI, and Takumi KOSHIBA\*

(Received Month date, 2021)

### Abstract

Mitochondria, well known as the cellular powerhouse of eukaryotic cells, act as central hubs for multiple signal transductions. Recent research reveals that mitochondria are also involved in cellular innate antiviral immunity in vertebrates, particularly mammals. Mitochondrial-mediated antiviral immunity depends on the activation of the retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors signal transduction pathway and on the participation of a mitochondrial outer membrane adaptor protein, called the “mitochondrial antiviral signaling (MAVS)”. Because mitochondria are believed to have evolved from organisms such as  $\alpha$ -proteobacterium, their newly discovered role of branching into the host-cell defense was unexpected. In the review, we discuss about unexpected discoveries that are revealing how the organelles contribute to the innate immune response against RNA viruses, and how the MAVS signaling is regulated.

**Keywords:** mitochondria, innate immunity, RNA virus, MAVS, RIG-I

### 1. はじめに

真核生物において、生命活動の根幹を支えるミトコンドリアは、ATPとしてのエネルギー産生やカルシウムイオンの貯蔵など、多岐にわたる細胞機能の中心的な拠点としてこれまで広く知られてきた。1990年代以降では、ミトコンドリアによる細胞死（アポトーシス）の制御に関する役割も理解され始めた。近年、特に哺乳動物を中心にミトコンドリアの新たな生理機能として注目されている現象が、ウイルスに対する自然免疫との繋がりである [1]。本総説では、細胞内の抗ウイルス自然免疫においてミトコンドリアがどのような振る舞いをするのか、その仕組みについて我々の研究知見を中心に解説する。

### 2. ミトコンドリアと抗ウイルス自然免疫との繋がり

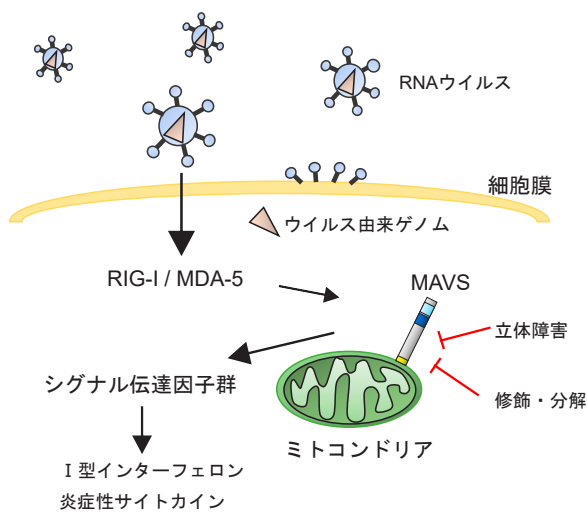
ミトコンドリアが関わる免疫システムの中で、最も研究が盛んに行われている分野がリボ核酸（RNA）

をゲノムに持つウイルス（RNAウイルス）を対象とした哺乳動物における抗ウイルス自然免疫である [2]。この自然免疫では、ウイルス感染直後の宿主（細胞）内に移行したウイルス由来 RNA を、細胞質中に局在するセンサー分子（RIG-I 又は MDA-5）が結合し、その後の一連のシグナル伝達反応が惹起され、最終的に抗ウイルス活性を有する I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの分泌が誘引される (Fig.1)。この経路は RIG-I 経路と呼ばれ、なかでも重要な働きを持つタンパク質の一つが、ミトコンドリアの外膜上に局在するアダプター分子（MAVS） [3] である。MAVS は、RIG-I 経路において上流に位置する RIG-I と下流の分子群を繋ぐ橋渡しの役割を担っている（MAVS シグナリングとも呼ばれる）。2006年には、大阪大学・審良教授らのグループにより、MAVS を欠損させた遺伝子改変マウスも作製され、この実験動物を用いたウイルスの感染実験により、MAVS の生理的な重要性も明らかにされている [4]。

### 3. ミトコンドリアの外膜上でのシグナル伝達反応

ミトコンドリア外膜上に局在する MAVS はどのようにシグナル伝達を行うのだろうか？ 前述、RNA ウイルス感染に伴う RIG-I 経路の活性化は、RIG-I による RNA ウイルスの感知により開始される (Fig.1)。実際に、ウイルス RNA と結合した RIG-I 複合体は、その立体構造を大きく変化させ [5]、ミトコンドリア外膜上に局在する MAVS と分子間相互作用する。その直後には、MAVS 自身による自己会合体の形成過程 (凝集反応) が進行する [6,7]。この凝集体を目印に、細胞質中に局在する多数のシグナル伝達因子群 (TRAF ファミリータンパク質など) がミトコンドリア外膜上へ集積し、その後、巨大な高分子複合体を形成する。つまり、この高分子複合体の形成段階において、抗ウイルス自然免疫に繋がるミトコンドリアを起点とした活性化プラットフォームが構築されることになる (Fig.1)。

一方、宿主のウイルス非感染時や RIG-I 経路の終結時における抑制機構は、様々な分子群によりミトコンドリア膜上で MAVS 阻害が働く。具体的には、① 阻害分子が MAVS と物理的な接触により立体障害を引き起こし、それ以降のシグナル伝達を抑制する機構や、② MAVS をユビキチン化修飾やプロテアーゼ群による切断により最終的に分解へと導く阻害機構などが報告されている (図 1)。私たちのグループでは、① に関して、ミトコンドリア外膜タンパク質 (Mfn2) が MAVS と分子間で相互作用することにより RIG-I 経路

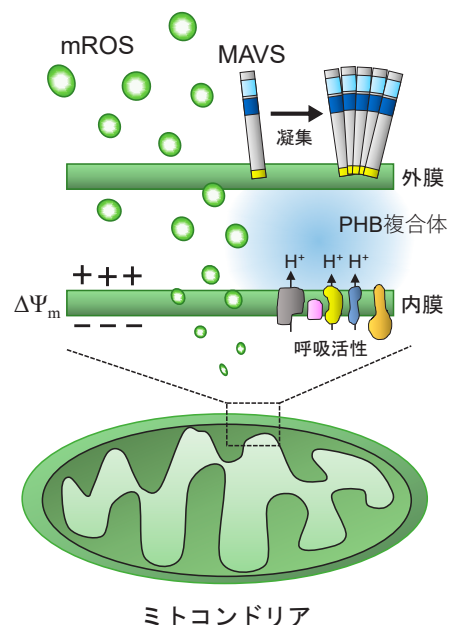


**Fig. 1** Overview of innate immunity against RNA viruses in mammals. Viral infection of mammalian host cells is detected by the cell's recognition of virus-derived double-stranded RNA (dsRNA), which initiates RIG-I signaling pathway. Mitochondrial antiviral immunity depends on activation of the RLR signaling pathway.

活性化に必須の MAVS 凝集過程を阻害する仕組みを報告している [7,8]。

### 4. RIG-I 経路の活性化の際のミトコンドリア内部の様子

次に、RIG-I 経路の活性化時におけるミトコンドリア内部の様子を見ていきたい。ミトコンドリアは、呼吸活性に伴うマトリックス側からのプロトン ( $H^+$ ) の汲み上げにより、ミトコンドリア内膜を隔てて電気的な勾配の膜電位 ( $\Delta\Psi_m$ ) を形成する (Fig.2)。この  $\Delta\Psi_m$  が弱められた変異細胞株や脱共役剤による処理を施した細胞株では、MAVS を介した抗ウイルス免疫応答が著しく損なわれることを我々は明らかにした [9]。興味深いことに、 $\Delta\Psi_m$  と RIG-I 経路との関係は、A 型インフルエンザウイルスが感染した宿主内でも  $\Delta\Psi_m$  が低下することが観察されている [10,11]。  $\Delta\Psi_m$  に関連して、RIG-I 経路の亢進には、ミトコンドリアによる呼吸活性 [12] や活性酸素種 (mROS) [13] の産生も、その調節に関わっていることが示されている。さらに、我々はミトコンドリア代謝産物と RIG-I 経路との興味深い関係性も見出している [14]。これらの知見より、ミトコンドリア本来の生理機能が RIG-I 経路の活性化においても密接に関係していることが示唆された (Fig.2)。



**Fig. 2** MAVS-mediated antiviral signaling. Viral infection can activate RIG-I leading to its translocation to the mitochondria, and the RIG-I associate with MAVS. MAVS activation is then triggered by its self-associations, which leads to downstream signaling. Mitochondrial membrane potential ( $\Delta\Psi_m$ ) is capable of supporting MAVS signaling. MAVS-mediated signal transduction can be inhibited by several mitochondrial proteins through direct interaction with MAVS (see Fig. 1).

実際、ミトコンドリアの外膜と内膜間の連絡はどのように行われているのだろうか？ この点に関して、我々のグループは Prohibitin (PHB) の役割に着目し、一つの作業仮説を立てた [15]。PHB は、ミトコンドリア内膜に局在するタンパク質であり、2種類のサブユニット (PHB1 及び PHB2) が存在する [16]。この両者は、環状化した会合体 (PHB 複合体) を形成する。その機能は、ミトコンドリアの生合成や正常なクリステ構造の安定維持を保障する。また PHB 複合体は、ミトコンドリア内で多くのタンパク質と相互作用することも知られている [17]。我々のグループは、PHB 複合体中にミトコンドリアの外膜と内膜のそれぞれに局在する多数のタンパク質群を見出しており、特筆すべきは、この中に MAVS も含まれていた [15]。事実、PHB2 欠損細胞株内での抗ウイルス免疫応答は著しく弱められることも確認された。以上のことから、MAVS シグナリングにおけるミトコンドリア内の環境も大きく寄与することが理解できる (Fig.2)。

## 5. おわりに

ミトコンドリアは、真核生物内における代謝系の中枢として機能する一方で、生体防御における最前線としてもその中心的な役割を担っている。本総説では、宿主の RNA ウイルスに対する自然免疫において、ミトコンドリアの直接的な関わりについて主に概説した。近年の新型コロナウイルスをはじめとしたウイルスによる感染症への世界的な注目が集まる中で、改めてミトコンドリアの潜在機能にも期待したい。

## 謝 辞

本研究に関する多くの成果は、九州大学・大学院生 (当時) の安川開氏、吉住拓馬氏、吉中崇裕氏らによって行われた。また、本研究は科学研究費補助金をはじめ、武田科学振興財団、及び内藤記念科学振興財団の援助により行われた成果である。

## 引用文献

[1] K. Yasukawa, and T. Koshiba, *Biochim. Biophys. Acta*, **1865**, 129839 (2021).

- [2] M. Yoneyama, and T. Fujita, *Immunol. Rev.*, **227**, 54 (2009).
- [3] R. B. Seth, L. Sun, C. K. Ea, and Z. J. Chen, (2005) *Cell*, **122**, 669 (2005).
- [4] H. Kumar, T. Kawai, H. Kato, S. Sato, K. Takahashi, C. Coban, M. Yamamoto, S. Uematsu, K. J. Ishii, O. Takeuchi, and S. Akira, *S. J. Exp. Med.*, **203**, 1795 (2006).
- [5] E. Kowalinski, T. Lunardi, A. A. McCarthy, J. Loubser, J. Brunel, B. Grigorov, D. Gerlier, and S. Cusack, *Cell*, **147**, 423 (2011).
- [6] F. Hou, L. Sun, H. Zheng, B. Skaug, Q. X. Jiang, and Z. J. Chen, *Cell*, **146**, 448 (2011).
- [7] O. Sasaki, T. Yoshizumi, M. Kuboyama, T. Ishihara, E. Suzuki, S. Kawabata, and T. Koshiba, *Biochim. Biophys. Acta*, **1833**, 1017 (2013).
- [8] K. Yasukawa, H. Oshiumi, M. Takeda, N. Ishihara, Y. Yanagi, T. Seya, S. Kawabata, and T. Koshiba, *Sci. Signal.*, **2**, ra47 (2009).
- [9] T. Koshiba, K. Yasukawa, Y. Yanagi, and S. Kawabata, *Sci. Signal.*, **4**, ra7 (2011).
- [10] Z. T. Varga, A. Grant, B. Manicassamy, and P. Palese, *P. J. Virol.*, **86**, 8359 (2012).
- [11] T. Yoshizumi, T. Ichinohe, O. Sasaki, H. Otera, S. Kawabata, K. Mihara, and T. Koshiba, *T. Nat. Commun.*, **5**, 4713 (2014).
- [12] T. Yoshizumi, H. Imamura, T. Taku, T. Kuroki, A. Kawaguchi, K. Ishikawa, K. Nakada, and T. Koshiba, *Sci. Rep.*, **7**, 5379 (2017).
- [13] M. C. Tal, M. Sasai, H. K. Lee, B. Yordy, G. S. Shadel, and A. Iwasaki, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **106**, 2770 (2009).
- [14] K. Yasukawa, D. Kinoshita, K. Yaku, T. Nakagawa, and T. Koshiba, *J. Biol. Chem.*, **295**, 444 (2020).
- [15] T. Yoshinaka, H. Kosako, T. Yoshizumi, R. Furukawa, Y. Hirano, O. Kuge, T. Tamada, and T. Koshiba, *iScience*, **19**, 1065-1078 (2019).
- [16] T. Tatsuta and T. Langer, *Curr. Biol.*, **27**, R629-R631 (2017).
- [17] M. Artal-Sanz and N. Tavernarakis, *Trends Endocrinol Metab.*, **20**, 394 (2009).

