

## 代謝と自然免疫をつなぐミトコンドリアの細胞情報伝達機構

花田 有希, 石原 孝也, 石原 直忠

ミトコンドリアは細胞内で活発に融合と分裂を繰り返す。この形態変化および制御因子群はミトコンドリアの機能維持・品質管理や細胞応答に重要である。ミトコンドリア外膜には、感染したRNAウイルスに応答するタンパク質MAVSが局在するが、酸素呼吸によりエネルギーを作るミトコンドリアがなぜ抗ウイルス応答制御にも関与するのか、その理由はわかっていなかった。最近我々は、ミトコンドリア分裂に働くミトコンドリア外膜タンパク質Mifを解析したところ、MAVSの機能を調整しウイルス感染応答を制御する重要な役割を果たすことを見いだした。さらに、ミトコンドリアのエネルギー産生が低下すると、AMPKによりMifがリン酸化され、その結果抗ウイルス応答が抑制されることがわかった。ミトコンドリア外膜周辺で起こる栄養・代謝状態の検知・情報伝達機構の解析から、ミトコンドリアに関わるさまざまな細胞応答制御の理解が深まると期待される。

### 1. ミトコンドリア膜構造のダイナミクス

ミトコンドリアは二重膜構造からなるオルガネラであり、酸素呼吸によるATP産生や代謝をはじめさまざまな生体に必須な機能を持っている。哺乳動物培養細胞のミトコンドリアを蛍光標識し顕微鏡下で生細胞観察すると、多数の細長い糸状の構造体が細胞質内を移動し頻繁に分裂や融合を繰り返す、ダイナミックなオルガネラであることがわかる。哺乳動物細胞のミトコンドリアの融合と分裂には、局在の異なるGTPase群が機能する(図1A)<sup>1)</sup>。外膜に局在するGTPase, mitofusinの二つのアイソフォーム(Mfn1とMfn2)および内膜に局在するGTPase, optic atrophy 1(OPA1)によってミトコンドリアの融合が活性化することでミトコンドリアは長いネットワーク構造を形成する。一方、細胞質に局在するGTPase, dynamin-related protein 1

(Drp1)によってミトコンドリアの分裂が活性化すると、ミトコンドリアは小さく独立した構造体となる。分裂あるいは融合の一方のみを抑制すると(図1B)、ミトコンドリアの形態が変化するのみならず、ミトコンドリアの機能が低下する場合がある。この融合と分裂の要求性は発生や分化によって変化することもわかっている。これは細胞の機能分化に伴ってミトコンドリアの融合と分裂の役割が変動することによると考えられる。さらに、分裂と融合を同時に抑制すると、野生型に近いミトコンドリア形態が回復し、またミトコンドリア機能が部分的に回復する例が報告されており<sup>1,2)</sup>、膜の融合と分裂のバランスがミトコンドリアの形態の制御、さらにはミトコンドリアの機能の維持にも重要であることが示唆されている。一方で、ミトコンドリアの融合と分裂の制御の分子機構に関しては、上述のGTPaseタンパク質群と、それらの関連因子の一部が知られているのみであり、細胞がどのようにしてミトコンドリアの形態を制御しているか、その分子機構についてはまだ不明な点が多く残されている。ミトコンドリアの膜のダイナミクスについてはいまだに多くの重要な謎が残されており、生理的、また病態における役割を知る上でも、哺乳動物における分子機構の詳細理解の進展が期待される。

### 2. エネルギー環境によるミトコンドリア構造の制御

これまでの研究により、融合と分裂によるミトコンドリアの動態は、細胞の栄養環境やミトコンドリアの代謝活性

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 (〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1)

**Molecular mechanism linking metabolism and innate immunity on mitochondria**

Yuki Hanada, Takaya Ishihara and Naotada Ishihara (Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, Osaka University, 1-1 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan)

本論文の図版はモノクロ(冊子版)およびカラー(電子版)で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2022.940230

© 2022 公益社団法人日本生化学会

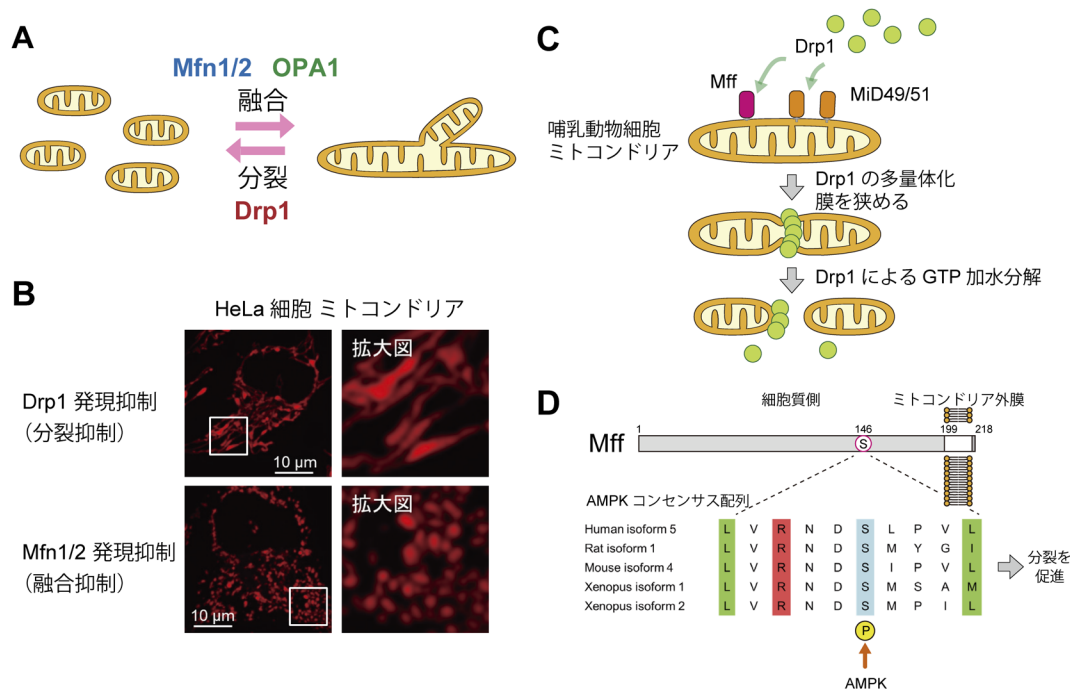


図1 ミトコンドリアのダイナミクスを制御するタンパク質群

(A) ミトコンドリアの形態は融合と分裂のバランスにより制御されており、GTPaseタンパク質群が主要な機能を担っている。(B) 融合と分裂によるミトコンドリアの形態変化。ヒトHeLa細胞の関連遺伝子の発現をRNAiにより抑制し、ミトコンドリアをMitoTracker Redにて染色し生細胞観察を行った。(C) ミトコンドリア分裂を制御する因子群。(D) Mffのアミノ酸配列の中には、AMPKモチーフが種を超えて保存されている。図では、マウスMff isoform 4のアミノ酸配列の残基番号を示している。

により変動することが明らかになっている<sup>1,3)</sup>。

**融合因子OPA1の制御：**我々は生細胞内で2種類の蛍光タンパク質で標識されたミトコンドリアが融合し共局在することを指標とした観察系を用いて、融合反応の制御機構の解析を進めてきた。その解析の中で、さまざまな呼吸阻害剤の処理によってミトコンドリアの融合が完全に停止すること、すなわち呼吸機能が低下したミトコンドリアは融合が抑制されることを見いだした<sup>4)</sup>。さらに、内膜を貫通して存在するL-OPA1が、機能低下したミトコンドリア内ではタンパク質切断を受けS-OPA1へと変換されることでミトコンドリア融合が抑制されることを見いだした<sup>5)</sup>。さらに、精製タンパク質を用いた試験管内再構成実験系においても、L-OPA1がより高い融合活性を示すことを確認している<sup>6)</sup>。これらの分子機構を基盤として、呼吸機能を失い損傷したミトコンドリアは、活性を持つミトコンドリアのネットワークから隔離され、オートファジーによって選択的に分解される、とのミトコンドリアの品質管理の仕組みが提唱され、現在も活発にその分子機構が解析されている。

**分裂因子Drp1の制御：**哺乳動物細胞をアミノ酸飢餓などの栄養飢餓条件下で培養すると、mTORの活性が抑制されることが知られているが<sup>7)</sup>、このような条件下ではミトコンドリアがより長い形態を示すことが報告されている<sup>8)</sup>。この反応にはDrp1のリン酸化の制御が関与すると考えられているが<sup>3,8)</sup>、そのシグナル経路に関してはまだ十分には理解されていない。

**Drp1の局在化受容体の制御：**ミトコンドリアの分裂に先立って、Drp1はミトコンドリアの分裂部位に局在化される。哺乳類ではDrp1受容体として、mitochondrial fission factor (Mff) や、MiD49, MiD51などのミトコンドリア外膜に局在するタンパク質群が同定されている(図1C)<sup>1)</sup>。MffはC末端の膜貫通ドメインによって外膜に結合し、N末端の細胞質ドメインがDrp1との連携を介してミトコンドリア分裂点へDrp1をリクルートする(図1C, D)<sup>9,10)</sup>。近年、MffがAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK)<sup>7)</sup>によってリン酸化されることが報告された<sup>11,12)</sup>。栄養状態の悪化によるエネルギー枯渇やミトコンドリア機能障害下では、ATPの低下およびAMPの上昇がAMPKを活性化する。AMPKは異化反応によるATP合成経路を促進し、一方で多くのATPを消費する細胞内の同化プロセスを抑制する。ミトコンドリアの機能低下や重篤な栄養飢餓状態においてAMPKが活性化されると、Mffの特定のセリン残基がリン酸化されることにより、ミトコンドリア分裂が活性化されることがわかった(図1D)<sup>12)</sup>。つまり、ミトコンドリアが機能低下した状態では、Mffのリン酸化によってミトコンドリア分裂が活性化され、さらにOPA1の切断によってミトコンドリア融合が阻害され、これら両面からの効果でミトコンドリアの断片化が進むと考えられる。このとき、ミトコンドリア機能低下の重篤度に応じて、あるいは細胞質とミトコンドリアの局所的な障害に応じて、細胞質側で起こる可逆的なリン酸化修飾と、ミトコンドリア内で起こる

不可逆的なタンパク質切断という二つの反応が使い分けられている可能性なども考えられる。

### 3. ミトコンドリアと自然免疫応答

ミトコンドリアは酸素呼吸によるエネルギー産生のみならず、酸素呼吸の副産物としての酸化ストレスの発生、さまざまな代謝反応、ミトコンドリアの膜を介した細胞応答など多様な機能を持っている。また、ミトコンドリアは細菌の共生を起源とするオルガネラであり、内部に独自のDNA (mtDNA) を保持している。近年のさまざまな研究から、ミトコンドリアからmtDNA、あるいは転写産物であるミトコンドリアRNAが細胞質に漏出し、結果として自然免疫応答が誘導されることが報告されている<sup>13)</sup>。これらの過程にはmtDNAの損傷や、細胞死に伴うミトコンドリア膜構造の部分的崩壊に関わる可能性などが議論されているが、生理的な環境における分子理解に関してはまだ不明な点が多く、今後の詳細かつ統合的な解析が必要である。

ここからはミトコンドリア膜上で起こる抗ウイルス自然免疫応答について概説する (図2)。RNAウイルスが哺乳動物細胞に感染すると、異物であるウイルスのRNAゲノムが細胞質内にさらされる。細胞質に局在するRNAセンサー RIG-IあるいはMDA5によってウイルスRNAが認識されると、これらのRNAセンサータンパク質がミトコンドリア外膜のmitochondrial antiviral signaling (MAVS) タンパク質に結合する<sup>14)</sup>。MAVSはC末端に膜貫通ドメインを持ち外膜に結合している。その後、MAVSは多量体を形成することで活性化し、キナーゼや転写因子などの下流のエフェクター分子群の活性化を促し、I型インターフェロンや炎症性サイトカインなどの抗ウイルス性のサイトカインの転写および分泌を誘導する。しかし、MAVSの活性化の分子詳細や、なぜミトコンドリアで免疫応答が起こるのか

はよく理解されていなかった。また、ミトコンドリアの活性<sup>15)</sup>や膜動態を制御する分子群<sup>14)</sup>がMAVSを介した抗ウイルス応答のシグナル伝達に影響を与えるとのさまざまな報告がされていたが、その意義などに不明な点が多く残されていた。

### 4. MifによるMAVS依存的な自然免疫応答の制御

これまで我々は、ミトコンドリアのダイナミクスを制御する分子群の細胞および個体における生理的意義の解析を行っており、Drp1の機能抑制細胞<sup>16)</sup>や条件特異的Drp1遺伝子欠損マウス<sup>17-19)</sup>を構築し、その解析を続けてきた。さらに最近、条件特異的Mif遺伝子欠損マウス<sup>20)</sup>を用いてMifの生理的役割の解析を進めており、またこのマウスから胎仔線維芽細胞 (MEF) を樹立し (以下、Mif欠損細胞と呼ぶ) 細胞機能や細胞応答における分子解析を行っている。これらの解析を進める中で、我々はMif欠損細胞ではMAVSを介した抗RNAウイルス応答が著しく抑制されていることを見いだした<sup>21)</sup>。

RNAウイルス感染を模倣した条件として、ウイルス様の二本鎖RNA (poly I:C) をMEFにリポフェクションにより導入し、サイトカインの転写誘導を定量PCRにより測定した。その結果、Mif欠損細胞では野生型の細胞に比べて抗ウイルス応答が著しく抑制されていることがわかった。また、RNAウイルスであるセンダイウイルス (HJV) を感染させた場合でもMif欠損細胞では抗ウイルス応答が著しく抑制されていた。これらの結果から、Mifは抗RNAウイルス応答に関与していることが明らかになった。

### 5. Mifによるミトコンドリア外膜上でのMAVSの機能制御

次にMifがどのようにMAVSの機能制御に関わるか細胞

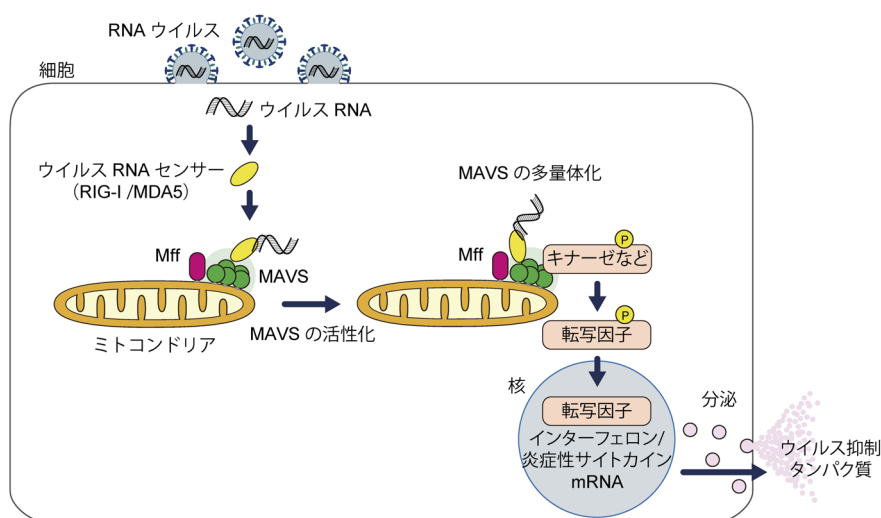


図2 ミトコンドリア上での情報伝達を介した抗RNAウイルス自然免疫応答の分子機構のモデル図  
詳細は本文を参照。



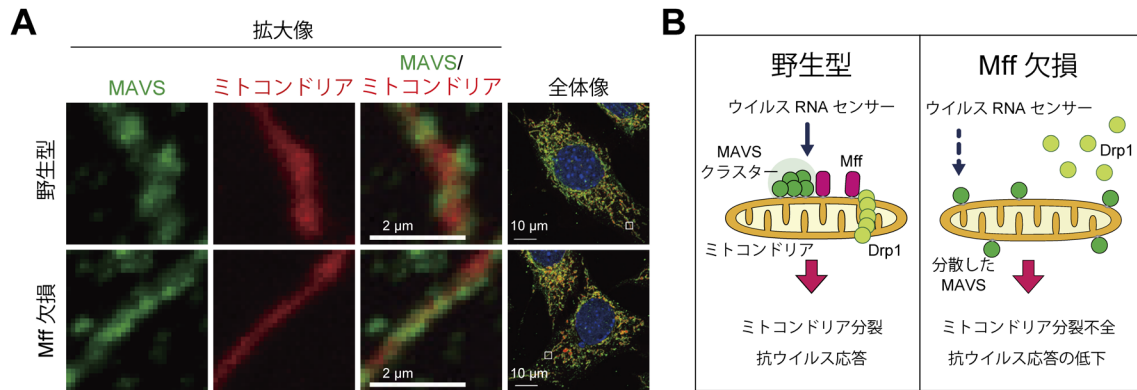


図3 MffによるMAVSの機能制御

(A)細胞内のミトコンドリア(赤)およびMAVS(緑)の分布を免疫抗体法にて可視化した。ミトコンドリアはMito-Tracker Redで染色した。文献21より引用・改変して転載。(B) Mffによる抗RNAウイルス自然免疫応答の制御のモデル図。詳細は本文参照。

生物学的に詳細解析を行った。まずMAVSとMffの免疫染色を行い細胞内局在を蛍光顕微鏡で調べたところ、MffはMAVSと一部が共局在することがわかった。また、野生型細胞ではMAVSはミトコンドリア上でドット状に局在していた(これをMAVSクラスターと呼ぶ、図3A)。一方で、Mff欠損細胞では、MAVSはドット状の構造があまり観察されず、ミトコンドリア上でより分散して分布していた(図3A)。このように、Mffがミトコンドリア上でのMAVSクラスターの形成に関わることがわかった。

さらに、Mffのどの領域がMAVS制御に関わるか、その要求性を解析した。Mff欠損細胞に全長のMffを遺伝子導入し一過性に発現させると、MAVSクラスター形成やサイトカイン産生が回復した。この条件を用いてMffの欠失変異体の発現細胞を構築し機能解析を行った。MffのC末端の膜貫通領域を欠く変異体(MffΔC)は、既報<sup>9)</sup>のとおりミトコンドリア局在能を失い、細胞質内に分散して存在した。また、Drp1をミトコンドリアにリクルートすることができず、その結果ミトコンドリア分裂を促進できなかった。ところが、このMffΔCを発現する細胞では、MAVSクラスターは正常に形成され、また抗ウイルス免疫応答も回復した。このことから、Mffはミトコンドリア分裂とは独立に抗ウイルス応答を制御していることがわかった。これらの結果から、Mffはミトコンドリア上でのMAVSクラスターの形成に必要であることが示された(図3B)。我々はMffがミトコンドリア分裂に依存しない新規の機能を持つことを見いだすことができた。

## 6. 細胞内栄養センサーによる自然免疫応答の制御

上述のように、MffはAMPKによりリン酸化され機能が制御されることが知られている。そこで我々は細胞内代謝の変動時における抗ウイルス応答に着目して解析を進めた。

AMPK活性化剤であるAICARを野生型細胞に処理すると、Mffのリン酸化レベルが上昇し、この条件下では速やかな抗ウイルス応答が大きく低下した。また、野生型細胞

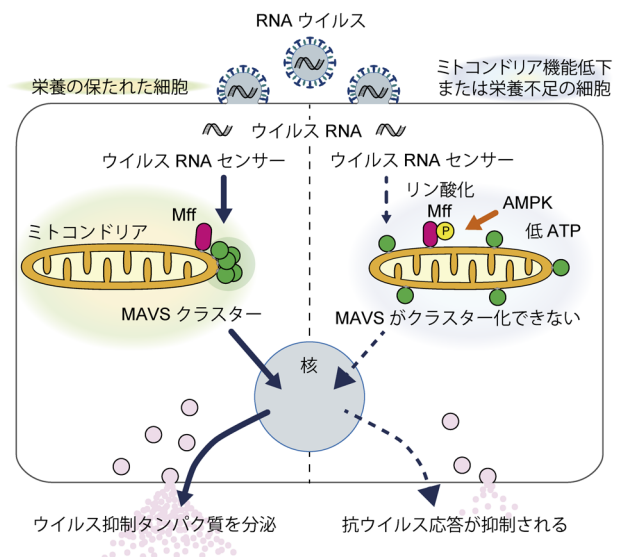


図4 Mffによる細胞内代謝に応じた抗RNAウイルス自然免疫応答の分子機構のモデル図  
詳細は本文参照。

にAICAR処理を行うと、MAVSがミトコンドリア上で分散した。これらのことから、代謝変動時のAMPKの活性変化がミトコンドリア上での抗ウイルス免疫応答に関わることが示唆された。一方、Mff欠損細胞ではAICARによる抗ウイルス応答は野生型細胞に比べて限定的にしか抑制されなかったことから、AICARの抑制効果にMffが関与することが予想された。

さらにMffのリン酸化の役割を調べるために、Mffのリン酸化部位(マウスでは146番目、ヒトでは172番目のセリン残基に相当)の変異体を構築し(図1D)、Mff欠損細胞に発現させた。リン酸化模倣型変異体(S146D)は、サイトカイン誘導とMAVSクラスター形成のどちらも回復させなかったが、逆にリン酸化不全型変異体(S146A)は、サイトカイン誘導とMAVSクラスター形成を回復させた。AMPKによるMffのリン酸化により、ミトコンドリア分裂は活性化されるが、一方、Mffのもつ抗ウイルス応答

における機能は抑制されることが示された。以上のことから、AMPKによるMffのリン酸化は抗ウイルス応答を抑制することがわかった(図4)。

これまでの報告から、さまざまなミトコンドリア機能不全(膜電位の低下<sup>15)</sup>, mtDNA変異<sup>22)</sup>, ミトコンドリア融合不全<sup>15)</sup>など)は、MAVSを介した免疫応答を低下させることが知られていた。このような条件においてMffのリン酸化状態を調べたところ、S146のリン酸化レベルが増大していた。さらにミトコンドリアのATP合成酵素の阻害剤であるオリゴマイシンで処理した場合でも同様に、MffのS146リン酸化が増加し、抗ウイルス応答が抑制されることが確認された。このことから、ミトコンドリアのATP産生の低下時に、AMPK依存的なMffのリン酸化が起こり、その結果として抗ウイルス応答シグナルが抑制されることがわかった(図4)。

これらの結果から、Mffはミトコンドリアでの自然免疫応答にエネルギーシグナルをリンクさせることがわかった。急激かつ多くのエネルギーを消費するサイトカイン誘導を、代謝活性低下時に抑制することで、さらなるATP枯渇を回避する細胞システムなのではないかと考えている。この反応により代謝活性低下時は、ウイルス感染直後に起きる過剰な炎症反応を抑え、その代わりに長期的な免疫応答を維持することも確認されている。このように、ATPを産生するミトコンドリアの機能を効率的に感知し、応答の強度と持続性を細胞環境に相応しく調整するために、ミトコンドリアで抗ウイルス応答が起こるのではないかと考えている<sup>21)</sup>。

## 7. 将来への展望

細胞内の代謝経路や代謝物が免疫システムを制御するというアイデアは約10年前より「免疫代謝 (immunometabolism)<sup>23,24)</sup>」と呼ばれる概念として確立されつつあり、ミトコンドリアの酸素呼吸への依存度と免疫細胞の特性(炎症性か抗炎症性か)が関連づけられている。今後Mffの機能に焦点を当てることで、複雑に制御される免疫系の一角を新視点から理解できる可能性がある。また我々は最近、肝細胞特異的Mff欠損マウスに高脂肪食を摂取させると、野生型マウスに比べて肝臓への脂肪の蓄積が増大し脂質代謝の異常を示すことを見いだしている<sup>20)</sup>。このことはMffが栄養状態に合わせた細胞内代謝の適応に重要な機能を持つことを示している。エネルギー産生を行うミトコンドリア自身にエネルギー検知システムが存在することは合理的と考えられる。これまでMffの標的はDrp1のみが知られていたが、今回の解析からMffがミトコンドリア分裂に加えてMAVSを介した免疫応答にも機能することが見いだされた。今後、さらなるMffの標的分子・経路の解析を進めることで、新たなミトコンドリアによる代謝制御系が見いだされる可能性も期待される。興味深い結果として、ミトコンドリア膜貫通ドメインを失ったMffはAMPKによるリ

ン酸化が大きく低下することを見いだしている<sup>21)</sup>。このことは、AMPKのリン酸化応答が細胞内の局在やオルガネラとの近接によって変動しうる可能性を示唆している。今回Mffに着目した研究を進めることで、多機能ミトコンドリアの新しい機能の一端が解明された。この発見を契機として、代謝状態による細胞応答の制御に関わるミトコンドリアの機能の理解がさらに深まることを期待している。

## 謝辞

本研究の実施に強力な助力を賜りました、久留米大学野村政壽教授と王麗香先生、九州大学小川佳宏教授、福岡大学小柴琢己教授、また九州大学の三原勝芳名誉教授と大寺秀典先生に厚く感謝申し上げます。また大阪大学石原直忠研究室の皆様の日々のご協力に感謝致します。

## 文 献

- 1) Chan, D.C. (2020) Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, **15**, 235–259.
- 2) Ota, A., Ishihara, T., & Ishihara, N. (2020) Mitochondrial nucleoid morphology and respiratory function are altered in Drp1-deficient HeLa cells. *J. Biochem.*, **167**, 287–294.
- 3) Mishra, P. & Chan, D.C. (2016) Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J. Cell Biol.*, **212**, 379–387.
- 4) Ishihara, N., Jofuku, A., Eura, Y., & Mihara, K. (2003) Regulation of mitochondrial morphology by membrane potential, and DRP1-dependent division and FZO1-dependent fusion reaction in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **301**, 891–898.
- 5) Ishihara, N., Fujita, Y., Oka, T., & Mihara, K. (2006) Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J.*, **25**, 2966–2977.
- 6) Ban, T., Ishihara, T., Kohno, H., Saita, S., Ichimura, A., Maenaka, K., Oka, T., Mihara, K., & Ishihara, N. (2017) Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nat. Cell Biol.*, **19**, 856–863.
- 7) González, A., Hall, M.N., Lin, S.-C., & Hardie, D.G. (2020) AMPK and TOR: The Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metab.*, **31**, 472–492.
- 8) Gomes, L.C., Benedetto, G.D., & Scorrano, L. (2011) During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat. Cell Biol.*, **13**, 589–598.
- 9) Otera, H., Wang, C., Cleland, M.M., Setoguchi, K., Yokota, S., Youle, R.J., & Mihara, K. (2010) Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. *J. Cell Biol.*, **191**, 1141–1158.
- 10) Gandre-Babbe, S. & van der Bliek, A.M. (2008) The novel tail-anchored membrane protein mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell*, **19**, 2402–2412.
- 11) Ducommun, S., Deak, M., Sumpton, D., Ford, R.J., Galindo, A.N., Kussmann, M., Viollet, B., Steinberg, G.R., Foretz, M., Dayon, L., et al. (2015) Motif affinity and mass spectrometry proteomic approach for the discovery of cellular AMPK targets: Identification of mitochondrial fission factor as a new AMPK substrate. *Cell. Signal.*, **27**, 978–988.
- 12) Toyama, E.Q., Herzog, S., Courchet, J., Lewis, T.L. Jr., Losón, O.C., Hellberg, K., Young, N.P., Chen, H., Polleux, F., Chan, D.C., et al. (2016) AMP-activated protein kinase mediates

- mitochondrial fission in response to energy stress. *Science*, **351**, 275–281.
- 13) Fu, Y., Tigano, M., & Sfeir, A. (2020) Safeguarding mitochondrial genomes in higher eukaryotes. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **27**, 687–695.
  - 14) Cervantes-Silva, M.P., Cox, S.L., & Curtis, A.M. (2021) Alterations in mitochondrial morphology as a key driver of immunity and host defence. *EMBO Rep.*, **22**, e53086.
  - 15) Koshiba, T., Yasukawa, K., Yanagi, Y., & Kawabata, S. (2011) Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling. *Sci. Signal.*, **4**, ra7.
  - 16) Ban-Ishihara, R., Ishihara, T., Sasaki, N., Mihara, K., & Ishihara, N. (2013) Dynamics of nucleoid structure regulated by mitochondrial fission contributes to cristae reformation and release of cytochrome c. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 11863–11868.
  - 17) Ishihara, N., Nomura, M., Jofuku, A., Kato, H., Suzuki, S.O., Masuda, K., Otera, H., Nakanishi, Y., Nonaka, I., Goto, Y., et al. (2009) Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nat. Cell Biol.*, **11**, 958–966.
  - 18) Ishihara, T., Ban-Ishihara, R., Maeda, M., Matsunaga, Y., Ichimura, A., Kyogoku, S., Aoki, H., Katada, S., Nakada, K., Nomura, M., et al. (2015) Dynamics of mitochondrial DNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol. Cell. Biol.*, **35**, 211–223.
  - 19) Wang, L., Ishihara, T., Ibayashi, Y., Tatsushima, K., Setoyama, D., Hanada, Y., Takeichi, Y., Sakamoto, S., Yokota, S., Mihara, K., et al. (2015) Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration. *Diabetologia*, **58**, 2371–2380.
  - 20) Takeichi, Y., Miyazawa, T., Sakamoto, S., Hanada, Y., Wang, L., Gotoh, K., Uchida, K., Katsuhara, S., Sakamoto, R., Ishihara, T., et al. (2021) Non-alcoholic fatty liver disease in mice with hepatocyte-specific deletion of mitochondrial fission factor. *Diabetologia*, **64**, 2092–2107.
  - 21) Hanada, Y., Ishihara, N., Wang, L., Otera, H., Ishihara, T., Koshiba, T., Mihara, K., Ogawa, Y., & Nomura, M. (2020) MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity. *Nat. Commun.*, **11**, 5711.
  - 22) Yoshizumi, T., Imamura, H., Taku, T., Kuroki, T., Kawaguchi, A., Ishikawa, K., Nakada, K., & Koshiba, T. (2017) RLR-mediated antiviral innate immunity requires oxidative phosphorylation activity. *Sci. Rep.*, **7**, 5379.
  - 23) O'Neill, L.A.J., Kishton, R.J., & Rathmell, J. (2016) A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat. Rev. Immunol.*, **16**, 553–565.
  - 24) O'Neill, L.A.J. & Hardie, D.G. (2013) Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*, **493**, 346–355.

## 著者寸描

### ●花田 有希 (はなだ ゆき)



大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻  
博士研究員。博士(医学)。

■略歴 2015年九州大学薬学部臨床薬  
学科卒業, 21年九州大学大学院医学研究  
院, 博士(医学)取得。18年より石原研  
究室に参加。

■研究テーマと抱負 Mffによるミトコ  
ンドリアを介した代謝-免疫連関の分子  
機構の解明。エネルギー検知における

Mffおよびミトコンドリア外膜の機能に注目し, 栄養・代謝学  
の観点から, ミトコンドリア形態および制御因子の生理的役割  
を明らかにしたい。

■ウェブサイト [https://researchmap.jp/yuki\\_hanada](https://researchmap.jp/yuki_hanada)

■趣味 ダンス全般, 美術館に行くこと。

### ●石原 直忠 (いしはら なおただ)

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻教授。博士(理学)。

■略歴 1993年九州大学理学部生物学科卒業, 98年九州大学  
大学院医学系研究科, 博士(理学)取得。基礎生物学研究所,  
九州大学, 東京医科歯科大学を経て, 2010年久留米大学分子生  
命科学研究科教授, 18年より現職。日本ミトコンドリア学会理  
事長を兼任中。

■研究テーマと抱負 哺乳動物細胞のオルガネラ膜のダイナミ  
クス, 特にミトコンドリアの融合と分裂の分子機構と生理的意  
義の解析。面白くて役に立つ, 不思議なミトコンドリアの世界  
を, これからもじっくりと眺めて楽しんでいきたいです。

■ウェブサイト <https://mitochondria.jp/>  
<https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/dbs01/re-paper-temp.php?id=100>