

平成 29 年 9 月 26 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24115001

研究課題名(和文) ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of host cell competency in virus infection

研究代表者

永田 恭介(NAGATA, Kyosuke)

筑波大学・学長

研究者番号：40180492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 41,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、総括班として領域の研究推進を支援し、新たな研究概念の創出を支援することを目的とする。最終的には、病原性発現に帰結する宿主特異的なウイルス複製とそれに対抗する宿主防御メカニズムとの拮抗の分子基盤を理解し、ウイルス増殖の許容性/非許容性につながるウイルス側と宿主側の特性(感染コンピテンシー)を明らかにし、扱うウイルスを超えて共通概念を抽出する研究を支援し、そのための異分野協業を推進する。

研究成果の概要(英文)：In this research, we aimed to promote the research among groups and to support the new research concepts. Along with the collaborative research, we will understand the molecular basis of host-specific viral replication resulting in pathogenicity and antagonism between host defense system and infectious agents. Based on these findings, we aimed to establish general concepts, which determine tolerance / non-tolerance against infectious agents, .

研究分野：ウイルス学

キーワード：ウイルス 宿主因子 コンピテンシー 自然免疫 構造解析 数理科学解析 オミックス解析

## 1. 研究開始当初の背景

本研究では、総括班として領域の研究推進を支援し、新たな研究概念の創出を支援することを目的とする。最終的には、病原性発現に帰結する宿主特異的なウイルス複製とそれに対抗する宿主防御メカニズムとの拮抗の分子基盤を理解し、ウイルス増殖の許容性 / 非許容性につながるウイルス側と宿主側の特性(感染コンピテンシー)を明らかにし、扱うウイルスを超えて共通概念を抽出する研究を支援し、そのための異分野協業を推進する。

## 2. 研究の目的

具体的な成果に繋がる有機的な研究連携を促進する方策として、研究者個々の研究成果を共有するための領域会議の開催と領域内共同研究のコーディネート支援を行う。領域全体は、主にウイルスを扱う研究者と、構造生物学、オミックス解析、および数理解析に関わる研究者で構成される。本領域研究の推進には、両者の有機的な連携が最も重要である。総括班は、を通じて積極的に情報交換、共同研究の機会を提供する。また、共同研究を推進する実質的な方策の一つとして、共同研究インターンシップシステムを運用する。領域研究をアップデートするために、領域外、および国内外の研究者を交えた研究集会の企画・運営、国際会議への参加や国際共同研究の支援を行う。、では、広く感染症研究者や構造生物学を含む分子生物学研究者への情報発信もかねて、公開国際シンポジウムを開催する。社会・国民に対しては、一般向けの講演会を開催する予定である。研究領域の研究者には、総説誌や一般雑誌への寄稿を推奨し、社会への情報還元につとめる。領域のホームページを頻繁に更新して、情報の公開につとめる。

## 3. 研究の方法

研究実施計画として、(1) 総括班会議・領域会議の開催、(2) 公募研究班員の募集方針を決定し、募集と選定、(3) 共同研究インターンシップシステムの運用、(4) 研究成果の社会・国民、領域内外への発信、(5) 国際会議の主催・共催、(6) 若手研究者の育成があげられる。各詳細は以下のとおりである。

(1) 総括班会議・領域会議を開催した。

(2) 公募班員は、計画研究班員に不足している研究分野および領域に必要なとされる技術を有する研究者を募集した。

(3) 共同研究インターンシップシステムは、各研究代表者および研究分担者が進める研究に参加する博士研究員、研究員、あるいは大学院生を、感染症に関わる研究室の者は構造生物学、数理解析学、オミックス解析に関わる研究室に、あるいはその逆に構造生物学、数理解析学、オミックス解析に関わる研究室の者は感染症に関わる研究室に派遣し、方法・手技を相手の研究体制の中で実践させる。単なる講習会ではなく、各自が持っている共同研究の種を開花させる目的をもって派遣を行った。

(4) 研究成果を情報発信する方法として、ホームページの運用およびニュースレターの発刊、一般向けの講演会を開催した。研究領域の研究者には、総説誌や一般雑誌への寄稿を推奨し、社会への情報還元につとめた。また、高大連携などの機会を捉え、研究領域の研究者の派遣を図った。領域のホームページを頻繁に更新して、情報の公開につとめた。

(5) 3年目と5年目に領域主催の国際会議を開催した。また、関連学会主催の国際学会についても共催として支援した。

(6) 若手研究者の育成のため、若手研究者を対象とした研究会の開催および各種研究会への参加支援を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 総括班会議・領域会議の開催

各年度で1~2回、計9回の領域会議と総括班会議を開催し、本領域の方向性と研究方針を議論した。第2回領域会議からは、公募班員も参加して最新の知見について議論し、領域内の情報交換と交流を深めた。

### (2) 公募研究班員の募集方針を決定し、募集と選定

細胞侵入から子孫粒子形成に至るウイルス複製過程における宿主の特性に焦点を絞り、計画研究で網羅できないウイルスを対象とした提案、病理学的基盤のしっかりした個体レベルの研究提案、宿主としての種の違いに観点をのいた提案、ならびに、原子、分子、ナノスケールでの解析を行う提案、インフォマティクスやケミカルバイオロジーを含めたポストゲノム時代を背景にした研究の提案を主題として、研究を公募した。その結果、前期と後期で37件の公募班員を採択している。

### (3) 共同研究インターンシップシステムの運用

本インターンシップでは、班員が進める研究に参加する若手研究員・大学院生を、ウイルス感染症に関わる研究室から構造生物学/数理科学/オミックス解析に関わる研究室に、あるいはその逆に若手を派遣し、方法・手技を相手の研究体制の中で実践し、単なる講習会ではなく、共同研究を推進する目的をもって派遣を行っている。これまで、10件のインターンシップを支援した。研究室が近隣のため、インターンシップによる資金的な支援を受けていないが、これ以外にも研究分野を横断した20件以上の領域内共同研究が始まっている(そのうち、構造生物学関連6件、数理科学関連4件、オミックス関連4件)。

(4) 研究成果の社会・国民、領域内外への発信

ホームページ  
(<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infco-competence/>、2017年5月現在22,389PV)を立ち上げ、各研究班の研究概要と業績を随時掲載している。また、年1度のニュースレターを発行した。

(5) 国際会議の主催・共催

関連研究集会の開催、支援として、第12回あわじしま免疫・感染症フォーラムを主催した。領域会議以外でも班員が多数参加し、討論の機会が増えた。国際シンポジウムは3年目ならびに5年目に開催した。

(6) 若手研究者の育成

本領域では、若手研究者を対象とした研究会の開催、各種研究会への参加支援を行う。

研究会の開催

2013年1月にThe 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA study(博多)、2013年5月に第10回ウイルス学キャンプ(湯河原)の運営を補助し、2013年9月に感染コンピテンシー若手研究会(湘南国際村)を主催した。

The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA studyは機能性RNAに関わる研究者を集めた国際会議であり、台湾(4名)と韓国(2名)の研究者が参加し、本領域の若手研究者を多く参加させることで、国外の研究者やウイルス領域外の研究者との人的交流のサポートを行った(参加者47名)。また、ウイルス学キャンプでは、領域内外のウイルスを専門とする研究者(参加者26名)が参加し、若手研究者の啓蒙、交流の場とし

た。本領域が主催する若手会である、感染コンピテンシー若手研究会では、本領域の若手を中心に、企業の研究員(キリン、アステラス製薬等)も参加して開催した(参加者28名)。本研究会では、次世代の新学術領域を組織する基盤形成を目標に、学際的な共同研究や産学連携研究を推進するための研究成果発表と人的交流を行った。

各種研究会への参加支援

領域の若手研究者の国際学会への参加を支援した(計8件)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計272件)

1. Minakuchi M, Sugiyama K, Kato Y, Naito T, Okuwaki M, Kawaguchi A, Nagata K. Pre-mRNA processing factor Prp18 is a stimulatory factor of influenza virus RNA synthesis and possesses nucleoprotein chaperone activity. *J. Virol.*, 91: e01398-16, 2017 doi: 10.1128/JVI.01398-16. 査読あり
2. Asaka MN, Kawaguchi A, Sakai Y, Mori K, Nagata K. Polycomb repressive complex 2 facilitates the nuclear export of the influenza viral genome through the interaction with M1. *Sci. Rep.*, 6: 33608, 2016 doi: 10.1038/srep33608. 査読あり
3. Moriyama M, Shen IY, Kawaguchi A, Koshihara T, Nagata K, Takeyama H, Hasegawa H, Ichinohe T. The RNA- and TRIM25-binding domains of influenza virus NS1 protein are essential for suppression of NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 $\beta$  secretion. *J. Virol.*, 90(8): 4105-4114, 2016 doi: 10.1128/JVI.00120-16. 査読あり
4. Kawaguchi A, Hirohama M, Harada Y, Osari S, Nagata K. Influenza virus induces cholesterol-enriched endocytic recycling compartments for budzone formation via cell cycle-independent centrosome maturation. *PLoS Pathog.*, 11(11): e1005284, 2015 doi: 10.1371/journal.ppat.1005284. 査読あり
5. Sugiyama K, Kawaguchi A, Okuwaki M, Nagata K. pp32 and APRIL are host cell-derived regulators of influenza virus RNA synthesis form cRNA. *eLife*, 4. pii: e08939, 2015 doi: 10.7554/eLife.08939. 査読あり

- り
6. Mori K, Murano K, Ohniwa RL, Kawaguchi A, Nagata K. Oseltamivir expands quasispecies of influenza virus through cell-to-cell transmission. *Sci. Rep.*, 5: 9163, 2015 doi: 10.1038/srep09163. 査読あり
  7. Kawaguchi A, Asaka MN, Matsumoto K, Nagata K. Centrosome maturation requires YB-1 to regulate dynamic instability of microtubules for nucleus reassembly. *Sci. Rep.*, 5: 8768, 2015 doi: 10.1038/srep08768. 査読あり
  8. Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K. Actin-myosin network is required for proper assembly of influenza virus particles. *Virology*, 476(C): 141-150, 2014 doi: 10.1016/j.virol.2014.12.016. 査読あり

〔学会発表〕(計 171 件)

1. Kuroki T, Nagata K, Kawaguchi A. Viral budzone formation in concert with influenza virus genome transport using recycling endosomes. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo (Japan), 2016年10月23日 ポスター発表
2. Yamashita S, Asaka MN, Nagata K, Kawaguchi A. In situ detection of M1-NS2 complex formation essential for nuclear export of the influenza virus genome. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo (Japan), 2016年10月23日 ポスター発表
3. Lee SJ, Nagata K, Kawaguchi A. Influenza A virus infection induces caspase-1-dependent cell death with pro-inflammatory cytokines in human lung epithelial cells. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo (Japan), 2016年10月23日 ポスター発表
4. Kawaguchi A, Hirohama M, Nagata K. Influenza virus induces cholesterol-enriched endocytic recycling compartments for budzone formation through centrosome maturation. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka (Japan), 2015年11月23日 口頭発表
5. 坂井悠里、北将樹、広川貴次、川口敦史、永田恭介 変異体ライブラリーのスクリーニングにより得られたアマンタジン耐性インフルエンザウイルス M2 タンパク質、第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場 (福岡県福岡市) 2015 年 11 月 22 日 ポスター発表
6. 山下俊、浅賀正充、川口敦史、永田恭介 インフルエンザウイルスゲノムの核外輸送に關与する M1-NS2 複合体の細胞内局在、第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場 (福岡県福岡市) 2015 年 11 月 22 日 ポスター発表
7. Sugiyama K, Kawaguchi A, Okuwaki M, Nagata K. Novel host factor-dependent influenza A virus vRNA synthesis from its cRNA. The 14th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji (Japan), 2015 年 9 月 9 日 ポスター発表
8. Kawaguchi A, Hirohama M, Nagata K. Intracellular trafficking of influenza virus genome mediated by endocytic recycling compartments located at the centrosome. The 16th International Negative Strand Virus Meeting, Siena (Italia), 2015年6月15日 口頭発表
9. 川口敦史、広浜美香子、永田恭介 中心体の機能制御を介したインフルエンザウイルスゲノムの細胞内輸送機構、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2014年11月10日 口頭発表
10. 原田芳美、永田恭介、川口敦史 インフルエンザウイルスポリマーゼサブユニット間の適合性、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2014年11月10日 口頭発表
11. 熊倉充子、川口敦史、永田恭介 インフルエンザウイルス粒子形成におけるアクトミオシンネットワークの機能、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2014年11月11日 ポスター発表
12. 森幸太郎、川口敦史、村野健作、永田恭介 インフルエンザウイルス cell-to-cell 感染によるウイルスゲノムの多様化、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2014年11月11日 ポスター発表

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infcompence/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永田恭介（Nagata, Kyosuke）  
筑波大学・学長  
研究者番号：40180492

### (2) 研究分担者

脇田隆字（Wakita, Takaji）  
国立感染症研究所・副所長  
研究者番号：40280789

藤田尚志（Fujita, Takashi）  
京都大学・ウイルス再生医科学研究所  
・教授  
研究者番号：10156870

柳雄介（Yusuke, Yanagi）  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：40182365

小池智（Koike, Satoshi）  
公益財団法人東京都医学総合研究所・  
ゲノム医科学研究分野・参事研究員  
研究者番号：30195630

夏目徹（Natsume, Tohru）  
国立研究開発法人産業技術総合研究所・  
創薬分子プロファイリング研究センター  
・センター長  
研究者番号：00357683

佐々木顕（Sasaki, Akira）  
総合研究大学院大学・先導科学研究科  
・教授  
研究者番号：90211937

### (3) 連携研究者

朴三用（Park, Sam-Yong）  
横浜市立大学・生命医科学研究科・教授  
研究者番号：20291932

竹安邦夫（Takeyasu, Kunio）  
京都大学・生命科学研究科・名誉教授  
研究者番号：40135695

高折晃史（Takaori, Akifumi）  
京都大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：20324626

荒瀬尚（Arase, Hisashi）  
大阪大学・微生物病研究所・教授  
研究者番号：10261900

伊庭英夫（Iba, Hideo）  
千葉大学・真菌医学研究センター・教授  
研究者番号：60111449

小柳義夫（Koyanagi, Yoshio）  
京都大学・ウイルス再生医科学研究所  
・教授  
研究者番号：80215417