

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 重症ウイルス感染症における高次エピゲノム作動原理の 解明と新規治療基盤の確立

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・

感染病態制御ワクチンプロジェクト・プロジェクトリーダー いまい ゆみこ 今井 由美子

研究課題番号： 17H06179 研究者番号： 50231163

研究分野： 集中治療学

キーワード： ウイルス、 エピジェネティクス

【研究の背景・目的】

近年、H5N1 鳥インフルエンザ、新種のコロナウイルスによる中東呼吸器症候群 (MERS)、エボラ出血熱などの重症型のウイルス感染症が発生している。これらの感染症が重症化すると、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や多臓器不全が引き起こされ、集中治療室 (ICU) において人工呼吸などの集中治療が必要となるが、今のところ救命に繋がる有効な治療法がない。

インフルエンザウイルスは、宿主細胞の核内でウイルスゲノムの転写・複製を行う RNA ウイルスである。これまで研究代表者は宿主核内システムに焦点を当てた研究を進めてきた (論文 1)。それらを通して、インフルエンザの感染病態に宿主エピゲノムが関わっていることを示唆する知見を得た。ところで最近、染色体は Topological associated domains (TADs) を形成することによって高次構造をとって、遺伝子発現を制御することがわかってきた。各ドメインは、ヒストン修飾でマークされ、CTCF などの染色体構造タンパク質が境界を形成する。近年のゲノム解析技術の進歩によって高次エピゲノムの全体像を捉えることが可能となってきた (論文 2)。

そこで、本研究では病原性の異なるインフルエンザウイルスに対する宿主の高次エピゲノム修飾変化の動態を体系的に解析し、インフルエンザの分子病態・重症化機構を解明し、これに基づいた先制医療や新しい治療法の確立を目指す。

【研究の方法】

①弱毒および強毒型ウイルス感染に伴う宿主細胞のエピゲノム修飾変化 (クロマチン免疫沈降法)、染色体構造変化情報 (染色体構造捕獲法 3C を基にした 4C-seq や Hi-C) をゲノムワイドに取得する。またウイルスタンパク質と相互作用する宿主核内タンパク質、宿主染色体相互作用プロファイルを明らかにする。これらを通して、インフルエンザウイルス感染の高次エピゲノム動態を明らかにする。次いで②ゲノム編集細胞・マウス、変異ウイルスなどを駆使して、高次エピゲノム変化が病態形成や重症化につながる分子基盤を明らかにする。以上を基に③重症化につながる高次エピゲノム修飾変化を同定し、重症化の予測を行い、早期診断、先制医療への応用の可能性を探る。さらに、④病態に関わるエピゲノム修飾に関して、これを標的とした抗インフルエンザ薬の候補化合物の探索を行い治療の可能性を探る。

【期待される成果と意義】

本研究は、世界に先駆けてインフルエンザウイルスに対する高次エピゲノムの作動原理、さらに病態との関わりを明らかにしようという研究である。得られた情報は、重症インフルエンザの早期診断、先制治療、新しい治療薬の開発につながる事が期待される。また環境因子による高次エピゲノムの可塑性の本質的理解に繋がり、学術的効果が期待される。

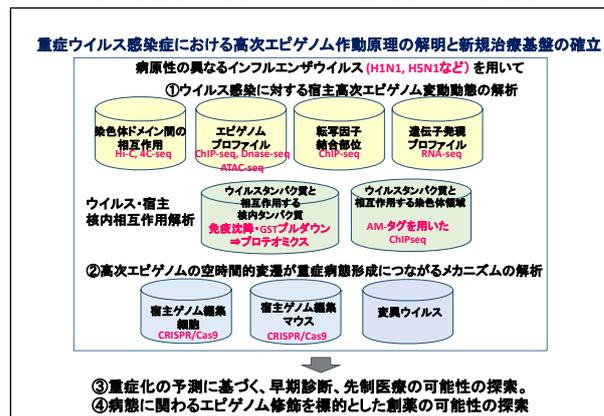


図 1 研究の概要

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanebe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell*. 2013 28:153(1):112-25.
- Haarhuis JHI, van der Weide RH, Blomen VA, Yáñez-Cuna JO, Amendola M, van Ruiten MS, Krijger PHL, Teunissen H, Medema RH, van Steensel B, Brummelkamp TR, de Wit E, Rowland BD. The cohesin release factor WAPL restricts chromatin loop extension. *Cell*. 2017 169(4):693-707.

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度 150,900 千円

【ホームページ等】 <http://www.nibiohn.go.jp/>