

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253083

研究課題名(和文) ウイルス感染の重症化を調節する核内ネットワークの解明

研究課題名(英文) Host nuclear network responsible for the pathology of virus infection

研究代表者

今井 由美子 (IMAI, Yumiko)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50231163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画ではインフルエンザウイルス感染の重症化を調節する核内ネットワークに焦点を当てて、マウスあるいは培養細胞によるインフルエンザ感染モデルを用いて解析を行った。その結果、インフルエンザウイルスRNAに特異的なRNA核外輸送が存在すること、また、ヒストンメチル化修飾を中心としたエピゲノム変化が病原性の発現に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the mechanisms involved in the pathology of severe influenza virus infection focusing virus host nuclear interactions. We found a influenza virus RNA specific RNA nuclear export pathway mediated by NXF1. Also, we found that host epigenetic modifications in particular histone methylation play critical role in controlling the pathology of influenza virus infection, which could be a potential therapeutic target for severe influenza.

研究分野：集中治療・ウイルス・エピジェネティクス

キーワード：ウイルス 集中治療 エピゲノム

1. 研究開始当初の背景

H5N1 鳥インフルエンザ、新型肺炎(SARS)、H7N9 鳥インフルエンザ、そして新種のコロナウイルスによる中東呼吸器症候群 (MERS)と、近年重症型の新興呼吸器ウイルス感染症が社会問題となっている。これら致命率の高いウイルス感染症では、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や多臓器不全が引き起こされて重症化すると、集中治療室 (ICU) において人工呼吸や体外式膜型人工肺 (ECMO) などの対症治療が行われるが、今のところ救命につながる有効な治療薬がない。そこで現在、重症ウイルス感染症に対する新しい治療法の学術的基盤となる研究が必要とされている。

ウイルスは宿主細胞の機能/因子群を動員・略奪することで増殖する。ウイルスが感染した宿主細胞では、ウイルス・宿主相互作用をハブとした「宿主特異的ウイルス複製シグナル」と「宿主応答シグナル」が、分子レベルで競合あるいは統合されて病原性の発現に帰結すると考えられる。マイナス鎖 RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスの病原性発現に関して、これまでウイルス側の因子 (例えばウイルスタンパク質の変異など) に関する研究が精力的に行われてきた一方で、ウイルスと宿主システムの相互作用に関する研究は諸端に就いたばかりである。特に、重症化を調節するウイルス・宿主の核内での相互作用ネットワークに関するわれわれの理解は、未だ十分ではない。

2. 研究の目的

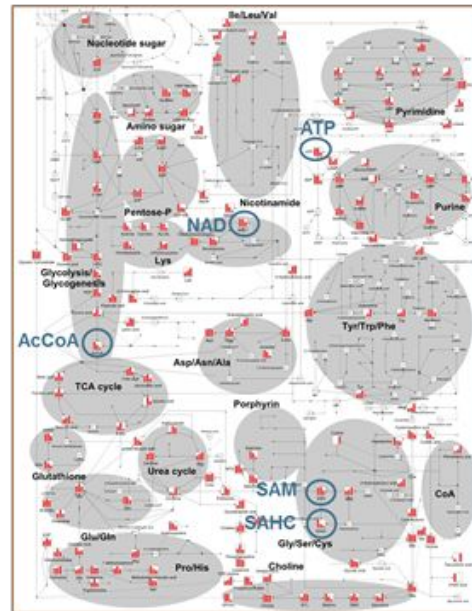
本研究計画ではインフルエンザウイルス感染の重症化を調節する核内ネットワークに焦点を当てて、インフルエンザ感染モデルを用いて ウイルス RNA に特異的な RNA 核外輸送、ならびに ヒストン修飾変化を中心としたエピゲノム変化による病原性発現機構を解析し、で同定した核内ネットワークの制御に基づいた創薬の可能性を探る。

3. 研究の方法

「インフルエンザ感染モデルを用いた解析」では、ウイルス RNA の核外輸送に関して、RNA 核外輸送因子 NXF1 を中心に、NXF1 と結合するウイルス RNA の特異的配列の同定、NXF1 によるウイルス RNA の核外輸送機構の解析、NXF1 と結合するウイルス蛋白質の同定等を通して重症化に関与するウイルス RNA 核外輸送ネットワークを同定する。ウイルス感染に対するエピゲノム応答に関しては、エピゲノム修飾変化の網羅的解析、ウイルスタンパク質とエピゲノム関連タンパク質の相互作用解析、siRNA を用いたウイルス複製のスクリーニングなどを通してエピゲノム修飾変化のインフルエンザの病態における意義を解明し、重症化に関与するエピゲノムネットワークを同定する。これらを通して、重症インフルエンザに対する核内ネットワーク情報を基盤とした治療法の確立を目指す。

4. 研究成果

抑制性のヒストンマークである H4K20me3 のメチル化修飾酵素に着目して、その欠損細胞や欠損マウスを用いた解析から、同メチル化酵素がインフルエンザウイルスの増殖を制御していることが明らかとなった。さらに、これらのマウス肺組織を用いたメタボローム解析から、SAM や NAD 等の宿主転写環境の形成に利用されていることが知られている代謝物の産生が感染に伴って大きく変動することがわかった (図)。従って、このようなエピゲノム変化を介した転写環境の構築がインフルエンザの病態に関与していることが示唆された。



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 10 件)

1. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. Imai Y. (13 名中 1 番) Cardiovasc Res. 2017 Jun 1;113(7):760-769. [査読有]
2. Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. Imai Y. (14 名中 11 番) JCI Insight. (2017) Jan 12;2(1):e89462. [査読有]
3. Evaluation of Lecithinized Superoxide Dismutase for the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Animal Models. Imai Y. (7 名中 6 番) Am J Respir Cell Mol Biol. (2017) Feb;56(2):179-190. [査読有]
4. Potential cellular targets for anti-influenza drug development. Imai Y. (6 名中 1 番)

Cellular Immunology and Immunotherapeutics. In press [査読有]

5. Interaction of CCR4-NOT with EBF1 regulates gene-specific transcription and mRNA stability in B lymphopoiesis. Imai Y. (9名中7番) Genes Dev. Nov 2 (2016) [Epub ahead of print] [査読有]
6. Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. Imai Y. (25名中17番) Immunity. 44(4):901-12 (2016) [査読有]
7. Dynamic Nucleosome Movement Provides Structural Information of Topological Chromatin Domains in Living Human Cells. Shinkai S. (4名中1番) PLoS Comput Biol. 12(10):e1005136 (2016) [査読有]
8. NTF2-like domain of Tap plays a critical role in cargo mRNA recognition and export. Imai Y. (4名中3番) Nucleic Acids Res. 43(3):1894-904 (2015) [査読有]
9. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. Imai Y. (1名中1番) Biochim Biophys Acta 1851(4):496-502 (2015) [査読有]
10. The arachidonic acid metabolome serves as a conserved regulator of cholesterol metabolism. Imai Y. (42名中33番) Cell Metab. 20(5):787-98 (2014). [査読有]

[学会発表](計9件)

1. ウイルス-宿主核内相互作用を標的としたインフルエンザ治療薬の可能性. 今井由美子. 感染症学会(招待講演), 仙台, 2016年4月
2. インフルエンザウイルス感染に対する宿主核内応答機構. 今井由美子. インターフェロン学会(招待講演), 長崎, 2016年5月
3. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host. Imai Y. IFRcC (Immunology Frontier Research Center) Symposium (招待講演), Osaka, February 2015
4. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host. Imai Y. 12th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine(招待講演), Seoul, August 2015.

5. Potential of anti-influenza drug development targeting host nuclear network. Imai Y. Wu Conference(招待講演), Beijing, 2015年8月
6. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host-potential of anti-influenza drug development. 今井由美子. 日本免疫学会(招待講演), 札幌, 2015年11月
7. Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host. Imai Y. RIKEN IMS-JSI 国際シンポジウム(招待講演), Yokohama, June 2015
8. 宿主核内ネットワークを標的としたインフルエンザ治療薬の可能性. 今井由美子. 日本ケミカルバイオロジー学会(招待講演), 仙台, 2015年6月
9. ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答機構. 今井由美子. 日本分子生物学会・日本生化学会年会(招待講演), 神戸, 2015年12月

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
今井 由美子 (IMAI, Yumiko)
秋田大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50231163

(2)研究分担者

白髭 克彦 (SHIRAHIGE, Katsuhiko)
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授
研究者番号：90273854

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()