

# DHA由来の脂肪酸代謝物 (PD1) による インフルエンザウイルス増殖の抑制ならびに 重症インフルエンザに対する治療効果

秋田大学 大学院医学系研究科 教授

今井 由美子



## 研究の背景

インフルエンザが重症化すると、タミフルなどの抗インフルエンザ薬は無効となり、集中治療室 (ICU) において人工呼吸をはじめとした救命治療が行われる他、今のところ有効な治療法がありません。そこで重症化したインフルエンザに対する新しい治療法の開発が必要とされています。また重症化を未然に予測することができれば、病態の進行を阻止することが可能となるので、重症化の指標となるバイオマーカーの同定も合わせて重要です。バイオマーカーとはその血液中の濃度により、病状の指標となる物質のことです。近年、インフルエンザウイルスと宿主の相互作用に関して、ゲノミクス、トランスクリプトーム、プロテオームなどのゲノム全体にわたる様々な段階で解析が行われています。しかしながら、ウイルス感染症において、DNA、RNA、タンパク質、またその先で機能する生体内化合物、特に脂溶性代謝物がどのような動態を示すか、またウイルスの増殖過程における役割は不明でした。

## 研究の成果

今回私達は、脂肪酸代謝物のライブラリーを用いたスクリーニングと質量分析法による脂肪酸代謝物の包括的解析 (リビドミクス) を通して、脂肪酸代謝物とインフルエンザウイルスとの関係を調べました。その結果、魚油に豊富に含まれる脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) に由来する代謝物、プロテクチンD1 (PD1) がインフルエンザウイルスの増殖を抑えることを見出しました (図1)。PD1は、ノイラミニダーゼ阻

害薬をはじめとした従来の抗インフルエンザ薬とはメカニズムが異なり、ウイルスRNAの核外輸送を阻止することによってウイルスの増殖を抑制することがわかりました (図2)。さらに重症化したマウスを用いた実験では、PD1とノイラミニダーゼ阻害薬を併用すると、これまで救命の難しかった感染後48時間が経過したマウスの生存率が有意に改善され、PD1は重症インフルエンザの治療薬として有用である可能性が示唆されました。さらに、病原性の異なるウイルスを用いたリビドミクス解析から、PD1の産生とウイルスの病原性に負の相関を認めることがわかり、PD1は重症化のバイオマーカーとしても有用である可能性が考えられました (Morita et al. Cell 2013)。

## 今後の展望

このように、PD1は重症インフルエンザの治療薬として、また重症化のバイオマーカーとして有用である可能性が考えられましたので、今後これらの開発を目指して研究を進めたいと思います。また、脂溶性代謝物がウイルスRNAの核外輸送を抑制するメカニズムの詳細、特異的な受容体やそのシグナル伝達経路に関しても、今後の研究課題であると考えています。

## 関連する科研費

平成20-22年度 新学術領域研究 (研究課題提案型)  
「高病原性インフルエンザウイルスによる呼吸不全における細胞膜リン脂質の役割」

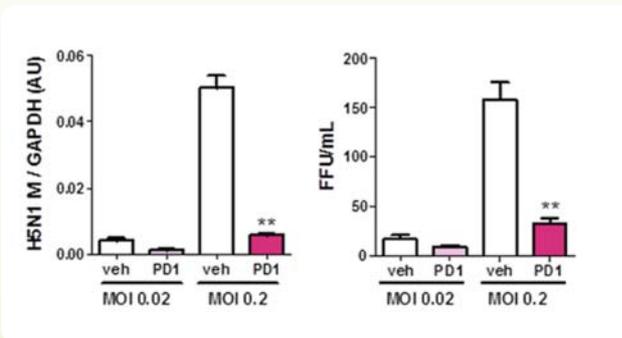


図1 PD1のH5N1ウイルス増殖抑制効果  
H5N1ウイルス (インフルエンザウイルス) に感染した細胞にPD1を投与すると、vehicle (veh) (コントロール) と比べて、タンパク質を産生するmRNAの発現量 (左) とウイルス価 (右) は有意に抑制された。

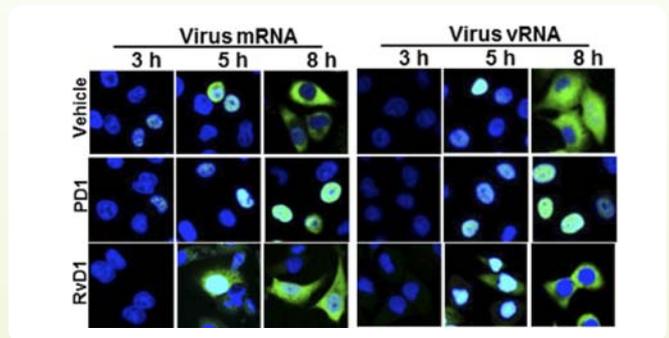


図2 PD1およびRvD1のウイルスRNAの核外輸送に及ぼす影響  
H1N1/PR8ウイルス (インフルエンザウイルス) に感染した細胞に vehicle (コントロール)、PD1、RvD1 (同じくDHAの代謝物) を投与した。vehicleでは感染後8時間でウイルスmRNAおよびvRNAの核外移行が見られた。PD1を投与すると、8時間でもウイルスRNAが核内に留まっていて、ウイルスRNAの核外移行が阻害されていることがわかった。

(記事制作協力: 科学コミュニケーター 福成 海央)