

【基盤研究(S)】  
生物系(農学)



研究課題名 モノネガウイルス感染による宿主細胞応答ネットワークの解析

東京大学・医科学研究所・教授

かい ちえこ  
甲斐 知恵子

研究分野: 農学

キーワード: 病原微生物

【研究の背景・目的】

マイナスイオン RNA ウイルス(モノネガウイルス目)は全身性の強い病態を引き起こし、高い致死率を示すものが多い。病原性発現はウイルスと宿主応答のせめぎ合いの結果起こる現象である。その全体像は、我々を含むこれまでの数多くの精力的な研究にも関わらず、未だにほとんどわかっていない。我々は、これまでモノネガウイルスに属する 3 種のモービリウイルス属ウイルスや近縁のニパウイルスを対象として、様々な病原性発現の機序を解明する研究を行ってきた。その中で、同種のウイルスでも株の相違や感染細胞の種類によって、感染後に誘発される遺伝子発現動態に大きな違いが生ずることを見いだしている。本研究では、牛痘ウイルスを中心としたモービリウイルスとニパウイルスについて、感染に起因する宿主細胞応答の転写制御ネットワークおよび蛋白相互作用を、転写制御解析の新技術を用いて体系的に明らかにする。さらに、我々が確立した遺伝子から感染性ウイルスを合成する技術や動物モデルでの解析もあわせ、ウイルスの病原性への宿主細胞内応答の関与を明らかにすることも目的とする。

【研究の方法】

モービリウイルスの、上皮系細胞および血球系細胞への感染後に誘発される転写産物の全容を CAGE 法、次世代高速シーケンサーを用いて網羅的に明らかにし、情報統計学的解析により細胞種特異的な制御ネットワークを明らかにする。このネットワークの key となる転写因子を標的とするウイルス側因子を組換えウイルス作出などにより同定する。

モービリウイルス感染後にウイルス蛋白と相互作用する宿主蛋白についてもトランスクリプトームやプロテオミクス新技術により探索し、得られた候補蛋白の機能を解明する。

また、ニパウイルスにおいても同様の手法を用いて転写制御ネットワークの全容を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究は、モノネガウイルスにおいて細胞種特異的な宿主応答ネットワークの全貌を初めて明らかにするもので、得られる研究成果は、これまで不明であったウイルスの体内伝播戦略や異なる臓器を標的とした病原性発現、免疫抑制、持続感染成立などの機序を理解するために大きく貢献する。モノネガウイルス目にはエマージングウイルスも多く、それ以外でも個々の動物や人に致死率の高い重要な疾患が多い。本研究ではエマージングウイルスであるニパウイルスも研究対象としており、実際の激しい病態発現における宿主因子細胞応答の関与を明らかにできる。本研究で得られる成果は、広くウイルス感染症において、宿主応答因子を標的とした予防・治療や創薬に新しい領域を開く波及効果をもたらすと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Sato, H. and Kai, C. et al., Measles virus induced cell-type specific changes in gene expression. *Virology*, 321-330, 2008.

Yoneda, M. and Kai, C. et al., Establishment of a Nipah virus rescue system. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 103(44), 16508-16513, 2006.

【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度

167,400 千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/jikkendoubutsu/index.htm>