

【基盤研究(S)】
大区分H



研究課題名 脂質代謝酵素 PLA2 ファミリーを基軸とした脂質による
生命応答制御の統一的理解

東京大学・大学院医学系研究科・教授

むらかみ まこと
村上 誠

研究課題番号： 20H05691 研究者番号：60276607

キーワード： 脂質、酵素、生体分子、細胞、遺伝子

【研究の背景・目的】

脂質はエネルギー源・細胞膜成分・シグナル物質・体表バリア(脂質の四大機能)として必須の生体成分であり、その質的・量的変化は様々な疾患と関連する。研究代表者はこれまでに、脂質代謝の鍵酵素である PLA₂ 分子群を起点とした脂質代謝の研究を推進し、各 PLA₂ がその個性に基づき脂質の四大機能を巧みに調節し、多様な疾患に関わることを報告してきた(図1)。PLA₂ 分子群の機能の全貌解明は、脂質の関わる生命応答の総理解、更には新規創薬展開に繋がることが期待される。しかしながら、これまでの研究成果は一部の PLA₂ のごく限られた局面における機能しか見ておらず、PLA₂ 分子群の生体内機能の総理解は未だ途上の段階にある。

本研究では、PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスとメタボローム解析を軸とした従来の研究路線を更に発展させるとともに、将来の臨床導出を視野にヒト検体を用いた外挿研究を加速し、生命応答における PLA₂ 脂質経路の役割を総合的に体系化することを目指す。

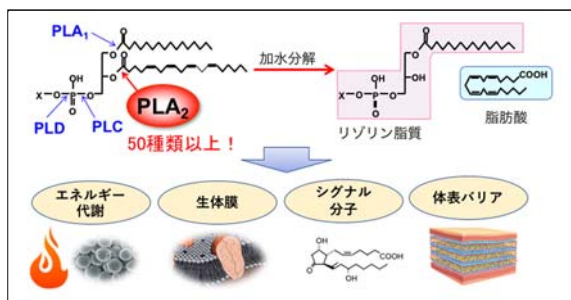


図1 脂質の四大機能と PLA₂ 分子群

【研究の方法】

本研究では、研究代表者が世界に誇る PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウス群にリポミクスを展開し、各 PLA₂ の関わる疾患における責任脂質を同定するとともに、ヒト疾患との相関性を精査する(bench to clinic)。ヒト疾患と相関する PLA₂ 分子群を臨床検体から抽出して動物モデルに演繹し、当該 PLA₂ 脂質経路の機能を検証する(clinic to bench)。更に分子・細胞レベルでの各酵素の機能や調節機構と照合することで、PLA₂ 分子群を起点とした疾患固有の脂質代謝マップの総合的体系化を目指す。本研究では特に、①皮膚疾患、②アレルギー疾患、③代謝・循環器疾患に焦点を絞り、各疾患に関わる新規 PLA₂ 脂質経路の同定を目指すとともに、④既存概念とは異なる PLA₂ の新しい動作原理について解析する。

【期待される成果と意義】

本研究の最大の特色は、解析手段として PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスのラインナップを揃えている点にある。PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスは生体内に隠された未知の脂質ネットワークを同定するための宝の山といえる。これまでの研究路線を更に発展させて脂質の新機能を解明することは、PLA₂ に基づく脂質研究の国際的拠点としての研究代表者の責務である。本研究の学術的独自性は、PLA₂ 分子群の機能解明を通じて脂質による生命応答制御の統一的理解を目指す点にあり、多系統の PLA₂ 欠損マウスを総合的に比較するアプローチは世界に例を見ず、その独創性、新規性、優位性は明らかである。本研究は、様々な疾患に関して脂質の視点から新たな学術的理解を与えると同時に、新しい知的財産の取得や疾患の治療予防法の開発に資するものである。更に、安全な食及び健康長寿社会の実現への貢献、広範な生命科学研究への波及効果が期待される。

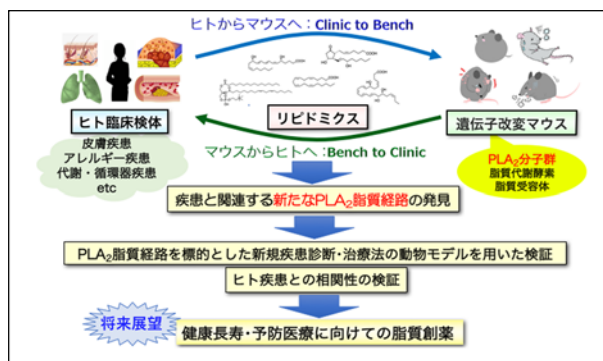


図2 本研究の全体構想

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, et al. Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14, 554-563, 2013
- ・ Sato H, Taketomi Y, Ushida A, Isogai Y, Kojima T, et al. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* 20, 119-132, 2014

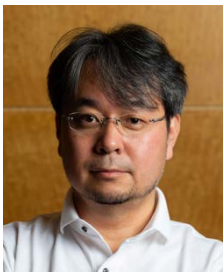
【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 151,300千円

【ホームページ等】

<http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp/>

【基盤研究(S)】 大区分H



研究課題名 ヘルペスウイルスの増殖・病態発現に関する統合的分子 基盤

東京大学・医科学研究所・教授
かわぐち やすし
川口 寧

研究課題番号： 20H05692 研究者番号：60292984
キーワード： ウイルス、増殖機構、病態発現機構

【研究の背景・目的】

単純ヘルペスウイルス(HSV)は、ヒトに脳炎、粘膜・皮膚疾患、眼疾患といった多様な疾患を引き起こす医学上重要なウイルスである。また、HSV 感染症は、ヒト免疫不全ウイルス感染の危険度を2~4倍に増加させ、認知症の増悪にも関与する。HSV 感染症に対しては、抗ウイルス薬が開発されているが、疾患によってはその効果は十分で無く、ワクチンも開発されていない。さらに、潜伏・再発を繰り返すという特徴から、HSV 感染症の根治は困難であり、アンメット・メディカルニーズが高い。HSV 研究における普遍的な問いである「HSV の増殖・病態発現機構の全体像」は「複雑な感染現象の総和」であることを鑑むと、「細分化された個別の感染現象」のみを解析するだけでは解明には至らないことは想像に難くない。本研究では、研究代表者が長年独自に積み上げてきた多様な HSV 感染現象に関する基礎研究知見を基盤に、先端のテクノロジーにより紐解く各感染現象を、生体レベルの *in depth* 解析に落とし込み、多階層的知見を「HSV の増殖・病態発現機構の全体像」として統合的に理解していくことを目標とする。また、HSV 研究から紐解かれるユニークな知見から、従来のウイルス学の枠に捕らわれない新たな生命現象の解明も試みる。

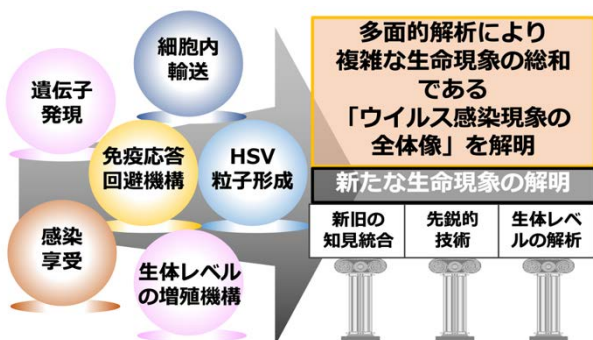


図1 本研究課題のコンセプト図

【研究の方法】

従来からのウイルス学的手法、分子生物学的手法、細胞生物学的手法、実験動物学的手法に加え、シングルセル解析、近接依存性標識法を用いたイン

ターラクトーム、定量的リン酸化プロテオーム、マイクロバイーム、細胞レベルおよびウイルスレベルでの遺伝子編集スクリーニング等、先端技術を駆使し、本研究を遂行する。

【期待される成果と意義】

HSV は、そのアンメット・メディカルニーズの高さから、長年精力的に研究が推進されている。それにも拘わらず、「HSV の増殖・病態発現機構の全体像」が未だに不明瞭であるのは、「多様な感染現象を俯瞰した形の研究」の欠如が1つの理由であると考えられる。このような研究動向の中、様々な感染現象の多面的解析を遂行し、「ウイルス感染現象の全体像」の解明を推進する本研究(図1)は、国際的にも重要な位置付けにあるだけでなく、当該分野の継続的な基盤構築という点でも高い意義があると考えられる。また、ウイルスを生体プローブとして活用することで、通常の宿主細胞の研究では解明し得ない細胞・生体機構を紐解く本研究のアプローチは、ウイルス学のみならず、一般的な生物学にもインパクトを与える新たな生命現象の解明に繋がる可能性を秘めている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshihara T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato, **Kawaguchi Y**. Herpes simplex virus 1 VP22 inhibits AIM2-dependent inflammasome activation to enable efficient viral replication. *Cell Host & Microbe* 23: 254-65, 2018.
- Arii J, Watanabe M, Maeda F, Tokai-Nishizumi N, Chihara T, Miura M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, **Kawaguchi Y**. ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity. *Nat. Commun.* 9: 3379, 2018.

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 152,100千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html>

研究課題名 Regnase-1 を介した mRNA 管理機構の包括的理解



大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

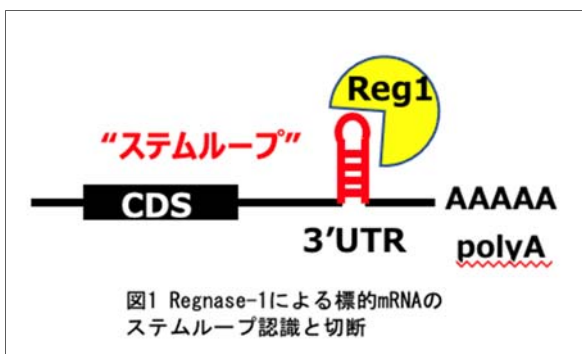
あきら しずお
審良 静男

研究課題番号： 20H05693 研究者番号：50192919

キーワード： Regnase-1、mRNA 安定制御、代謝調節、組織恒常性

【研究の背景・目的】

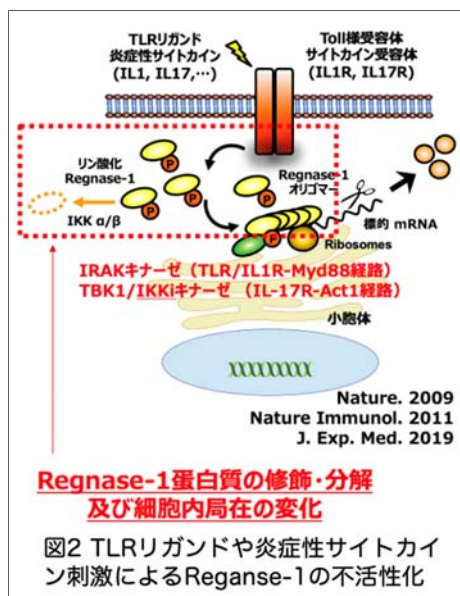
マイクロ RNA やノンコーディング RNA の発見から、mRNA 制御機構の研究が盛んになっている。我々は、2009 年に *IL-6* mRNA の 3'UTR に結合し、*IL-6* mRNA を分解するエンドリボヌレアーゼ Regnase-1 を同定した (図 1)。これまで mRNA 安定性に関与していると報告されてきた RNA 結合蛋白質は、自身ではリボヌレアーゼ活性を持たず、ターゲット mRNA との相互作用を介してそれを exosome へとリクルートすることによって分解を促すもののみであった。哺乳動物で、マイクロ RNA 形成に関わるもの他にエンドリボヌレアーゼを有する RNA 結合蛋白質は、Regnase ファミリーしか存在しない。その後の研究で、Regnase-1 は *IL-6* のみならず多くの炎症・免疫応答に関わる mRNA の産生制御に関わっており、炎症・免疫応答において必須の分子であることを明らかにしてきた。さらに、Regnase-1 が炎症・免疫応答以外の様々な代謝過程の制御にも関与していることが明らかになりつつある。Regnase-1 による炎症・免疫応答制御機構は、Regnase-1 の有する機能の一端に過ぎず、これまで知られていない Regnase-1 による mRNA の品質管理機構が数多く存在していると考えられる。本研究では、これまで蓄積された Regnase-1 に関する知見を基にして、様々な臓器における恒常性維持や細胞活性化の制御プロセスに Regnase-1 が関与しているかどうかを調べる。Regnase-1 による mRNA 産生制御のメカニズムに対して包括的かつ総合的に理解を深めることを目的とする。



【研究の方法】

免疫・炎症反応制御の新機構を担う Regnase-1 の生体での役割の全貌を解明するために、細胞・組織特異的ノックアウトマウス、機能ドメイン変異ノックインマウスなどを作製する。これらのマウス由来の免

疫細胞・非免疫細胞を用い、Regnase-1 の役割を検討する。特に、Regnase-1 自身の多彩な制御メカニズム (図 2) や代謝における役割について機能解析を行う。また、Regnase-1 のエンドヌクレアーゼ活性を阻害する新規分子や低分子化合物の探索と効果について調べ、創薬への応用の可能性を探る。



【期待される成果と意義】

これまで取り組んできた Regnase-1 による免疫・炎症反応制御に関する知見を深めるだけでなく、代謝制御を含めて理解することで、RNA 生物学の新領域の開拓が期待される。また、Regnase-1 を介した免疫機能を制御する低分子化合物の探索や開発を進めることは、疾患克服に向けて重要である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tanaka H et al, J. Exp. Med. (2019)
- ・ Nagahama Y et al, PNAS (2018)

【研究期間と研究経費】

令和2年度ー6年度 152,400 千円

【ホームページ等】

<http://hostdefense.ifrec.osaka-u.ac.jp/ja/index.html>