

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	宿主脂溶性シグナル伝達システムからみたウイルス病原性発現機構の解明
研究機関・ 部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	今井 由美子

### 1. 当該年度の研究目的

- インフルエンザウイルスの増殖を抑制する化合物として前年度までに同定した脂肪酸代謝物が、ウイルスの増殖を抑えるメカニズムに関して、RNA 輸送を中心に検討する。
- 上記化合物の産生に関わる代謝経路を同定し、その役割について遺伝子改変マウスを用いて検討する。
- 上記化合物ならびに代謝経路を標的とした治療法の開発の可能性に関して、ヒトサンプルを用いた検討に加え、霊長類のインフルエンザモデルを用いて検討する。

### 2. 研究の実施状況

前年度までに、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する化合物として同定した脂肪酸代謝物がウイルスの増殖を抑えるメカニズムに関して、RNA 輸送体 NXF1 による核外輸送が関与している可能性が明らかになったので、当該年度は、同化合物の抗インフルエンザ作用のメカニズムに関して RNA 輸送を中心に解析した。その結果、NXF1 はインフルエンザウイルス RNA と直接結合することを見出した。また NXF1 による宿主 mRNA とインフルエンザウイルス RNA の核外輸送様式は異なっていて、同化合物は NXF1 による宿主の mRNA の輸送には影響を及ぼさず、ウイルス RNA の輸送を特異的に阻害することがわかった。

またインフルエンザ感染における同化合物の産生代謝経路が、12/15 リポキシゲナーゼ系であることを、同遺伝子のノックストマウスを用いたリポドミクス解析から明らかにした。さらに、感染に伴って 12/15 リポキシゲナーゼ発現が低下し、同ノックストマウスでは野生型に比べ、インフルエンザの病態が悪化することがわかり、12/15 リポキシゲナーゼ代謝経路のインフルエンザの病態における意義が明らかとなった。

さらに、上記化合物ならびに代謝経路を標的とした治療法の開発の可能性に関して、ヒトサンプルを用いて解析するために、ICU で人工呼吸を受けているヒトから気管支肺洗浄で気道細胞などのサンプルを得るための予備的検討を共同研究者と行った。また、重症インフルエンザの症例数が少ないので、研究を推進するために、霊長類(カニクイザル)を用いた強毒型 H5N1 ウイルスの感染実験を共同研究者と行い、そのサンプルを用いて解析を進めた。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <p>Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, Kimura A, Ito H, Penninger JM, <b>Imai Y</b>, Kuba K. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. <b>J Clin Invest</b>. 2013 Dec 2;123(12):5203-11.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 6 件</p> <p>今井由美子. 代謝シグナルとウイルス RNA 核外輸送のクロストーク. <i>医学のあゆみ</i> 247(9): 856-861, 2013</p> <p>今井由美子, 久場敬司. インフルエンザ治療薬最前線 —PD1 の RNA 核外輸送を介したウイルス増殖の抑制. <i>実験医学</i> 31(16): 2620-2626, 2013</p> <p>今井由美子. インフルエンザウイルスの増殖を制御する新規の脂肪酸代謝物. <i>最新医学</i> 69(2): 304 -310, 2014</p> <p>今井由美子, 久場敬司. ARDS 発症機序解明の新たな展開. <i>呼吸と循環</i> 61(7): 650-655, 2013</p> <p>今井由美子.脂肪酸代謝物による RNA 輸送を介したインフルエンザウイルスの増殖抑制機構. <i>ファルマシア</i> 50(4): 295-299, 2014</p> <p>今井由美子.急性肺損傷の分子病態. <i>呼吸器内科</i> 25(3): 276-280, 2014</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 5 件</p>	<p>専門家向け 計 5 件</p> <p>インフルエンザシンポジウム, 平成 25 年 6 月 28 日, 札幌, 今井由美子. ウイルスの病原性発現における脂溶性代謝物と RNA 制御のクロストーク</p> <p>レドックス・ライフイノベーション第 170 委員会, 平成 25 年 8 月 22 日, 弘前, 今井由美子. 脂肪酸代謝物プロテクチン D1 の RNA 核外輸送制御を介したウイルス増殖の抑制と重症インフルエンザに対する治療効果</p> <p>東北大学創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム,平成 25 年 10 月 26 日, 仙台, 今井由美子. 劇症インフルエンザの治療方法の開発</p> <p>理化学研究所セミナー, 平成 25 年 10 月 18 日, 和光, 今井由美子. ウイルスの病原性発現における脂溶性代謝物と RNA 制御のクロストーク</p> <p>第 87 回日本薬理学会年シンポジウム(ARDS 最新治療戦略のためのトランスレーショナルアプローチ), 平成 26 年 3 月 19 日,仙台, 今井由美子. Pathogenicity of influenza virus and development of the ARDS</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	<p><a href="http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html">http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html</a> (秋田大学HP内、最先端次世代研究開発支援プログラム紹介)</p> <p><a href="http://www.imai-lab.com/">http://www.imai-lab.com/</a>(今井研究室)</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インターネット上での研究成果の継続的な発信 秋田大学ホームページ内に「最先端・次世代研究開発支援プログラム」専用サイトにより、研究内容や各種イベントの開催について情報発信を実施した。</li> <li>・中学生を対象とした特別授業による医学研究解説 「秋田大学ジュニア・メディカル・サイエンス・ミーティング」で、中学1年生を対象に医学研究を解説する特別授業を実施した。(平成25年11月19日) 参加者143名。開催場所:秋田大学附属中学校</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表 「あきた産学官連携フォーラム2013」のパネル展として、研究発表会を実施した。(平成25年11月26日) 参加者189名。開催場所:秋田市民交流プラザ「アルヴェ」</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表 「秋田大学合同フォーラム」ポスターセッションの特別企画として、研究発表会を実施した。(平成26年2月27日) 参加者110名(学内69名、学外41名)、開催場所:秋田ビューホテル</li> </ul>
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	<p>・秋田さきがけ新報(2013年11月21日付):「医学研究「興味湧いた」秋田大教授ら 秋大付中生に解説」</p>
その他	

4. その他特記事項

なし

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	121,000,000	90,700,000	30,300,000	0	0
間接経費	36,300,000	27,210,000	9,090,000	0	0
合計	157,300,000	117,910,000	39,390,000	0	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	104,928	30,300,000	0	30,404,928	30,404,928	0	0
間接経費	10,576,049	9,090,000	0	19,666,049	19,666,049	0	0
合計	10,680,977	39,390,000	0	50,070,977	50,070,977	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	17,343,295	試薬、キット、消耗品等
旅費	1,592,330	研究打ち合わせ、学会出席、成果発表旅費
謝金・人件費等	5,692,071	研究補助員人件費
その他	5,777,232	受託解析、学内実験施設利用費
直接経費計	30,404,928	
間接経費計	19,666,049	
合計	50,070,977	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
AMP-Glo Assay	プロメガ株式会社	1	562,275	562,275	2013/8/8	秋田大学
ハイエンドゲル撮 影装置	BIORAD GelDoc XR Plusシステム	1	1,454,250	1,454,250	2014/1/9	秋田大学
極微量分光光度計 他	ND社 NanoDrop2000	1	1,575,000	1,575,000	2014/1/14	秋田大学