

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	インフルエンザウイルス感染における糖脂質スルファチドの機能解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希

講演題目
インフルエンザウイルス感染における糖脂質スルファチドの機能解析
研究の目的、成果及び今後の展望
インフルエンザ A 型ウイルス（以下、IAV）は数十年に一度、新型ウイルスが発生して世界規模の大流行を引き起こす極めて感染力の高い呼吸器病原ウイルスである。治療薬はあるものの、いずれも耐性化の問題があり、新たな創薬研究・治療標的の探索が今なお求められている。IAV の機能は現在も盛んに研究されてきているが、特にウイルス分子と宿主分子の相互作用は未だ明らかになっていない部分も多く、新規創薬標的に結びつく研究対象として注目され、世界的にも盛んに研究が進められている。本研究の主な目的は、当研究室が明らかにしてきたインフルエンザウイルスと宿主細胞上の糖鎖の相互作用により起こるウイルス増殖促進現象について、そのメカニズムを明らかにすることである。これまでに、<u>当研究室ではインフルエンザウイルスの膜タンパク質であるヘマグルチニン（HA）が、宿主細胞膜上に存在するスルファチドと結合することでウイルス増殖が顕著に促進されることを明らかにしてきた。</u> 本研究では、HA とスルファチドの結合を介したウイルス増殖促進機構の機構解明を目指し解析を行った。これまでの研究で、HA とスルファチドの結合はウイルス感染細胞における vRNP の核外輸送を促進することがわかっている。一方、他の研究グループの報告において、HA の細胞膜上における脂質ラフトへの集積が ERK シグナルの活性化を介して vRNP の核外輸送を促進することが報告されている。そこで、私たちは、スルファチドが HA による ERK の活性化に寄与しているのではないかと仮説を立て、スルファチドの発現量が IAV 感染時の ERK シグナル活性化に及ぼす影響について検討を行うこととした。 スルファチドの生合成能を遺伝的に欠損する COS7 細胞に対し、遺伝子導入によりスルファチド合成能を獲得させた細胞を用いて、ERK シグナルの活性化を評価した。スルファチド合成能を欠損した COS7 細胞では IAV 感染時に ERK シグナルの活性化が見られなかったのに対し、スルファチド合成遺伝子を導入することで、IAV 感染時に ERK シグナルの活性化が引き起こされることを確認した。さらにスルファチドの生合成経路に対する低分子阻害剤を用いて検討を行ったところ、スルファチドの生合成阻害剤を処理することで、IAV 感染時における ERK の活性化や vRNP の核外輸送、そして IAV の増殖が有意に抑制された。以上よりスルファチドは IAV 感染時において ERK シグナルの活性化を介して IAV 増殖を促進させていることが強く示唆された。今後はさらなる解析により、ウイルスと宿主との未知の相互作用を明らかにすることで新規治療標的の発見へとつなげていきたい。