

女性研究者支援 研究助成 2017 – 感染症領域 – 研究成果報告書（公表用） <概要>

属	長崎大学 熱帯医学研究所 臨床感染症学分野
氏名	泉田 真生
研究テーマ	ウイルスと宿主防御機構の進化的相互作用の解明に基づくウイルス感染症に対する新規治療薬シーズ創出を目指した研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

ヒトはウイルス増殖を抑制する様々な防御因子を持っているが、ヒトに感染するウイルスはヒトにおいて効率よく増殖する。これはヒトに感染するウイルスはすでにヒト防御因子を回避する能力を持っていることを示している。よって、ヒトウイルス増殖を抑制する新規宿主防御因子の同定を目指す場合、ヒト以外の生物を用いることが重要である。特に、獲得免疫がない下等生物は、防御因子や自然免疫でウイルス感染から身を守っている。よって、下等生物は、ヒトよりも発達した多くの防御因子を持つ可能性がある。そこで今回、我々は下等生物の抗ウイルス因子を探索することを目的に以下の3つの点から課題にアプローチした。

1) 海洋下等生物から抽出した化合物ライブラリーのヒト免疫不全症ウイルス (HIV) に対する感染抑制効果のスクリーニングとその作用機序の解明 ; 今回80種類の化合物を含む海洋下等生物由来の化合物ライブラリーを用いた。CMVプロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を発現する HIV ベクターを接種するスクリーニング法と replication competent HIV も用いた感染実験により、portimine が nM オーダーで HIV 増殖を抑制することを突き止めた。逆転写酵素アッセイの結果、この作用は逆転写レベルもしくはその前で抑制されていた。この結果は portimine が HIV 感染症に対する新規治療薬となる可能性を示唆する(図 1)。

2) クルマエビの持つ抗ウイルス因子の網羅的解析 ; 現在クルマエビにおいて white spot syndrome virus 感染後に発現が上昇する遺伝子の cDNA を単離し、それらの HIV 感染に及ぼす影響を網羅的に解析している。その中の遺伝子 X が HIV 増殖を抑制する宿主防御因子として機能することを突き止めた (図 2) (実験継続中)。

3) 下等生物からヒトにまで保存されている抗ウイルス因子遺伝子 Y の機能解明 ; 我々は以前に、下等生物から広く保存されている遺伝子 Y が HIV 増殖を抑制する宿主防御因子であることを報告した。遺伝子 Y の酵素活性中心は CXXC であるが、エビを含む一部の甲殻類の Y の活性中心は CXXS に変異しており、酵素活性がないと考えられた。我々は、ヒトの遺伝子 Y の CXXC を CXXS に置換した変異体と CXXS 配列を持つパナメイエビの遺伝子 Y がウイルス感染を抑制することを突き止めた。この結果は、遺伝子 Y の保存された機能が酵素活性ではなく抗ウイルス活性であることを示している。

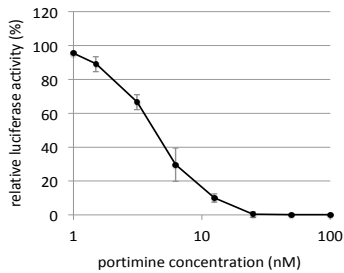


図 1 portimineによるHIV vector感染抑制

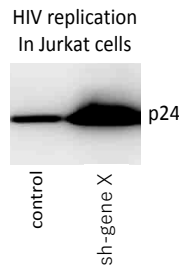


図 2 X gene ノックダウンJurkat細胞におけるHIV増殖

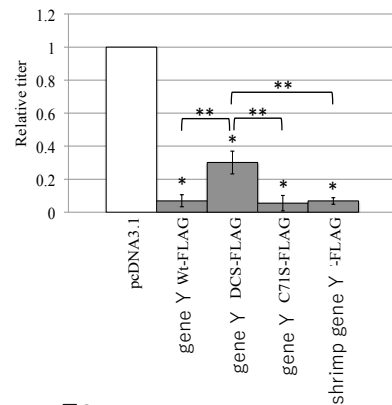


図 3 GILT変異体とエビGILTによるMLV感染抑制

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年4月4日から4月6日	第93回日本感染症学会 総会 泉田真生 Cathepsin B protease is important for chikungunya virus envelope protein-mediated infection
2	2018年10月28日から10月30日	第66回日本ウイルス学会 泉田真生 Cathepsin B protease is important for chikungunya virus envelope protein-mediated infection
3	2018年9月10日から9月13日	The 17th Awaji international forum on infection and immunity ,Mai Izumida, Antiviral host factor controls endogenous retrovirus-induced placental formation
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		