

様 式 C - 7 - 1

平成 2 7 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機 関 番 号

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4 | 6 | 0 | 3 |
|---|---|---|---|---|

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 新学術領域研究（研究領域提案型） 4. 研究 期 間 平成 2 7 年度～平成 2 8 年度
5. 課 題 番 号

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | H | 0 | 1 | 2 | 6 | 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
6. 研究課題名 ウイルス感染防御におけるイノシトールリン脂質の役割

7. 研究代表者

| 研究 者 番 号 | 研究 代 表 者 名 | 所 属 部 局 名 | 職 名 |
|-----------------|-------------------|-------------|-----|
| 6 0 5 8 4 4 1 4 | カワサキ タクミ 川崎 拓実 | バイオサイエンス研究科 | 助教 |

8. 研究分担者

| 研究 者 番 号 | 研究 分 担 者 名 | 所属研究機関名・部局名 | 職 名 |
|----------|------------|-------------|-----|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

9. 研究実績の概要

ウイルスが生体内に侵入することにより細胞に感染すると、初期の生体防御応答として、細胞がウイルス特異的な構造を認識し、活性化することで、1 型インターフェロンなどのサイトカインを産生する一連の応答を行う。自然免疫応答を介したウイルスに対する防御機構は、様々な分子が協調的に働くことにより制御されている。分子以外にも、さまざまな生体内物質が感染防御に役立っていることが報告されており、その中でも脂質はシグナル因子や反応の場を提供している。特にイノシトールリン脂質は、生体において様々な機能的役割を担う脂質グループであり、脂質鎖の頭の部分あたりのイノシトール環のリン酸化のパターンにより役割を分担している。細胞内に占めるイノシトールリン脂質の割合は、リン酸化酵素、脱リン酸化酵素によりバランスが制御されており、バランスの均衡が崩れることにより、自然免疫応答を含む生体防御も破綻することが考えられる。実際に、私たちはイノシトールリン脂質の一種であるホスファチジルイノシトール 5 リン酸が、ウイルス感染に対する自然免疫応答のシグナル制御に関与することを明らかにしてきた。本研究ではこれまでの知見をもとにさらに発展させ、ウイルス感染防御におけるイノシトールリン脂質の役割の解明を行う。

10. キーワード

| | | | |
|----------------|-------------|----------|----------|
| (1) イノシトールリン脂質 | (2) PIKfyve | (3) ウイルス | (4) 自然免疫 |
| (5) | (6) | (7) | (8) |

11. 現在までの進捗状況

(区分) (3) やや遅れている。

(理由)

本研究ではPIKfyveのノックアウトを用いた実験においては、十分な数のマウスが得られたため、in vitroでの感染実験等を行うことができた。一方、cas/crisprシステムを用いていくつかのホスファチジルイノシトール代謝酵素のノックアウト細胞を作製することにより、ウイルス感染におけるイノシトールリン脂質の役割を明らかにすることを目的としているが、ノックアウト細胞の作製が滞っている。

12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

個体感染モデルを用いる。多くのウイルスは気道から侵入し、粘膜さらに肺に感染を広げることにより、感染を拡大している。この肺感染モデルでは、肺に存在する肺胞マクロファージがウイルス排除に重要な役割を果たしている。そこで、NDV、EMCV、IAVによる感染実験を行い、感染後の生存率、肺胞内ウイルス価、サイトカインの産生を調べる。また、感染後の肺胞マクロファージをCD11c/Siglec F抗体を用いてFACSで単離し、ウイルスに対しての応答をリアルタイムPCRまたは、ジーンチップで網羅的に調べる。また変異細胞は、継続して作製を試み、フレームシフト変異を持つ細胞が得られたのち、IAV、NDV、EMCV、HSV1ウイルスに感染させ、その後のウイルス価を、リアルタイムPCRを用いて定量する。その他、センダイウイルス (SeV)、水疱性口炎ウイルス (VSV)、日本脳炎ウイルス (JEV) 等の感染実験を検討している。また、ウイルス感染後の自然免疫応答についても、1型インターフェロン、IL 6等のサイトカインの産生量を測定することにより、どのような影響があるか検討する。

13. 研究発表(平成27年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(0)件/うち査読付論文 計(0)件/うち国際共著論文 計(0)件/うちオープンアクセス 計(0)件

| 著 者 名 | | 論 文 標 題 | | | | |
|-------------------------|-------|---------|-----|---------|------|--|
| | | | | | | |
| 雑 誌 名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | 最初と最後の頁 | 国際共著 | |
| | | | | | | |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) | | | | | | |
| | | | | | | |
| オープンアクセス | | | | | | |
| | | | | | | |

(学会発表) 計(3)件/うち招待講演 計(0)件/うち国際学会 計(0)件

| 発 表 者 名 | | 発 表 標 題 | |
|-----------|------------------------------|---|--|
| 川崎拓実 河合太郎 | | Role of the lipid kinase PIKfyve in alveolar macrophage | |
| 学 会 等 名 | 発表年月日 | 発 表 場 所 | |
| 第44免疫学会 | 2015年11月16日 ~ 2015年11月20日 | 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市) | |

| 発 表 者 名 | | 発 表 標 題 | |
|-----------------|------------------------------|------------------|--|
| 川崎拓実 | | 生体内由来の新しい免疫賦活化剤 | |
| 学 会 等 名 | 発表年月日 | 発 表 場 所 | |
| イノベーションジャパン2015 | 2015年08月27日 ~ 2015年08月28日 | 東京ビックサイト(東京都江東区) | |

| 発 表 者 名 | 発 表 標 題 | |
|----------------------|------------------------------|-------------------------|
| 川崎拓実 | ウイルス感染防御におけるイノシトールリン脂質の役割 | |
| 学 会 等 名 | 発表年月日 | 発 表 場 所 |
| 感染コンピテンシー研究班第7回総括班会議 | 2015年12月15日 ~ 2015年12月16日 | 筑波大学 東京キャンパス文京校(東京都文京区) |

(図書) 計(0)件

| 著 者 名 | 出 版 社 | | |
|-------|-------|-------|--|
| | | | |
| 書 名 | 発行年 | 総ページ数 | |
| | | | |

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計(0)件

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 | 産業財産権の種類、番号 | 出願年月日 | 国内・外国の別 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
| | | | | | |

(取得) 計(0)件

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 | 産業財産権の種類、番号 | 取得年月日 | 国内・外国の別 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
| | | | | | |
| | | | | 出願年月日 | |
| | | | | | |

15. 科研費を使用して開催した国際研究集会

(国際研究集会) 計(0)件

| 国際研究集会名 | 開催年月日 | 開催場所 |
|---------|-------|------|
| | | |

16.本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1)国際共同研究： -

17.備考