研究区分	教員特別研究推進　地域振興

研　究 テーマ	糖鎖生物学を基盤としたノロウイルス感染を制御する宿主分子の探索とその機能解析				
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	薬学部・講師	氏名	南　彰
	発　表　者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林　佑希

講演題目

糖鎖生物学を基盤としたノロウイルス感染を制御する宿主分子の探索とその機能解析

研究の目的、成果及び今後の展望

ノロウイルスは、ウイルス性食中毒における主要原因ウイルスの一つであり、ヒトでは激しい下痢や嘔吐症状を引き起こす。治療薬やワクチンの開発が望まれているが、ウイルスの感染機構解明は進んでおらず、薬やワクチンの実用化には至っていない。当研究室ではこれまでに様々なウイルスと糖鎖の相互作用に関する研究を広く行ってきたが、最近の研究でノロウイルスが哺乳細胞全般に広く発現する糖脂質スルファチドに結合性を示すことを見出した。スルファチドはノロウイルスが感染する消化管に豊富に存在することや、いくつかのウイルスの感染に関与することが報告されている。以上より、ノロウイルスの感染にスルファチドが関与する可能性が考えられた。そこで本研究では、ノロウイルス感染における糖脂質スルファチドの機能を解析することでノロウイルスの感染機構の一端を明らかにすることを目指した。

本年度はまず、ノロウイルスとスルファチドの相互作用について詳細な解析を行った。スルファチドが相互作用するノロウイルスタンパク質の部位の特定を試み、スルファチドはノロウイルスの持つ外殻タンパク質 VP1 の P ドメインと相互作用していることが示唆された。また、スルファチド構造類似体と P ドメインタンパク質の結合性を評価した結果、P ドメインタンパク質とスルファチドの結合にはスルファチド内の硫酸化ガラクトース構造が重要であることが強く示唆された。

次に、ノロウイルスの感染におけるスルファチドの機能解析を試みた。昨年度までにスルファチド合成酵素をノックアウトした細胞に対するノロウイルスの感染性を評価し、スルファチドの減少がノロウイルスの感染性低下につながることを見出した。そこで本年度はまず、この細胞を用いて、細胞へのノロウイルスの吸着量を測定した。結果としてスルファチド合成酵素のノックアウト細胞では、ノロウイルスの細胞に対する吸着量の低下が見られ、ノロウイルスが細胞表面のスルファチドを介して細胞へ吸着していることや、その吸着効率は感染性に寄与することが強く示唆された。さらに、スルファチド合成酵素の過剰発現細胞を作製し、スルファチドの発現増加によりノロウイルスの感染にどのような影響が生じるかを解析した。スルファチドの合成酵素過剰発現細胞においてノロウイルスの感染性が増加することが確認され、スルファチドの発現増加によりノロウイルスの感染が促進されることが示唆された。今後、スルファチドがノロウイルスの感染を制御するメカニズムを更に解析していくとともに、ノロウイルスとスルファチドの相互作用に着目した、ノロウイルス感染に対する新規治療薬の開発等につなげていきたい。