

感染に対する宿主因子のはたらきの仕組みとは？

医学系部門 ゲノム科学・微生物学分野の紹介

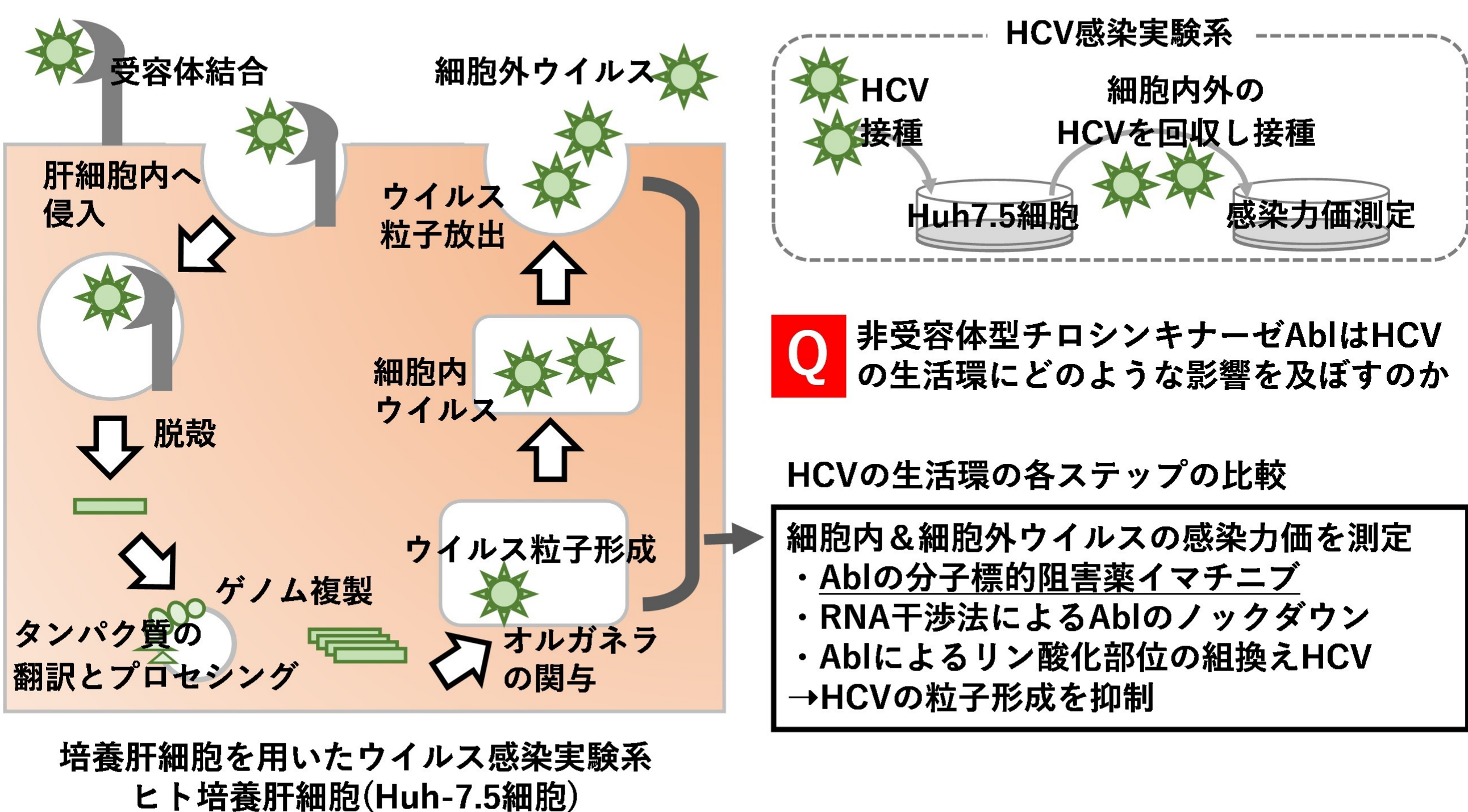
○当研究室は病原微生物の感染に対する生体応答メカニズムの解明にむけた研究を行っています。特に病原体と相互作用する宿主因子の役割と調節機構について、ゲノム科学を駆使した様々な手法により研究を推進し、大学院博士課程の教育にも注力しています。また福井大学における感染症医療人材養成事業：UF-IDEEPにて、医学部生を対象とした「特色あるカリキュラム：感染症」を推進し、高度な学部教育を実践しており、高大連携による社会貢献・地域連携や、医学教育の国際交流も推進しています。少人数の基礎医学研究室ですが、クリエイティブな雰囲気のもとで研究教育活動を展開し、地域で活躍する優秀な医療人の育成に貢献しています。

○研究室スタッフ：定 清直、千原一泰、竹内健司、千原悠里、山本里美



■ウイルス感染の宿主因子の研究：背景

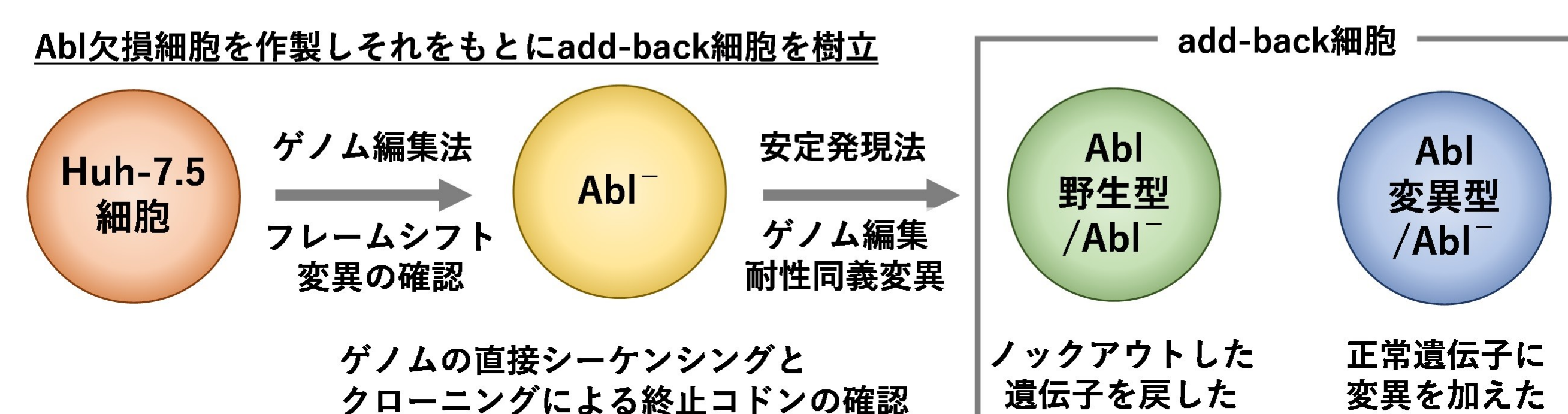
Ablの阻害はHCVの粒子形成を抑制



1

■ウイルス感染の宿主因子の研究：実験結果

AblはHCV粒子形成を制御する



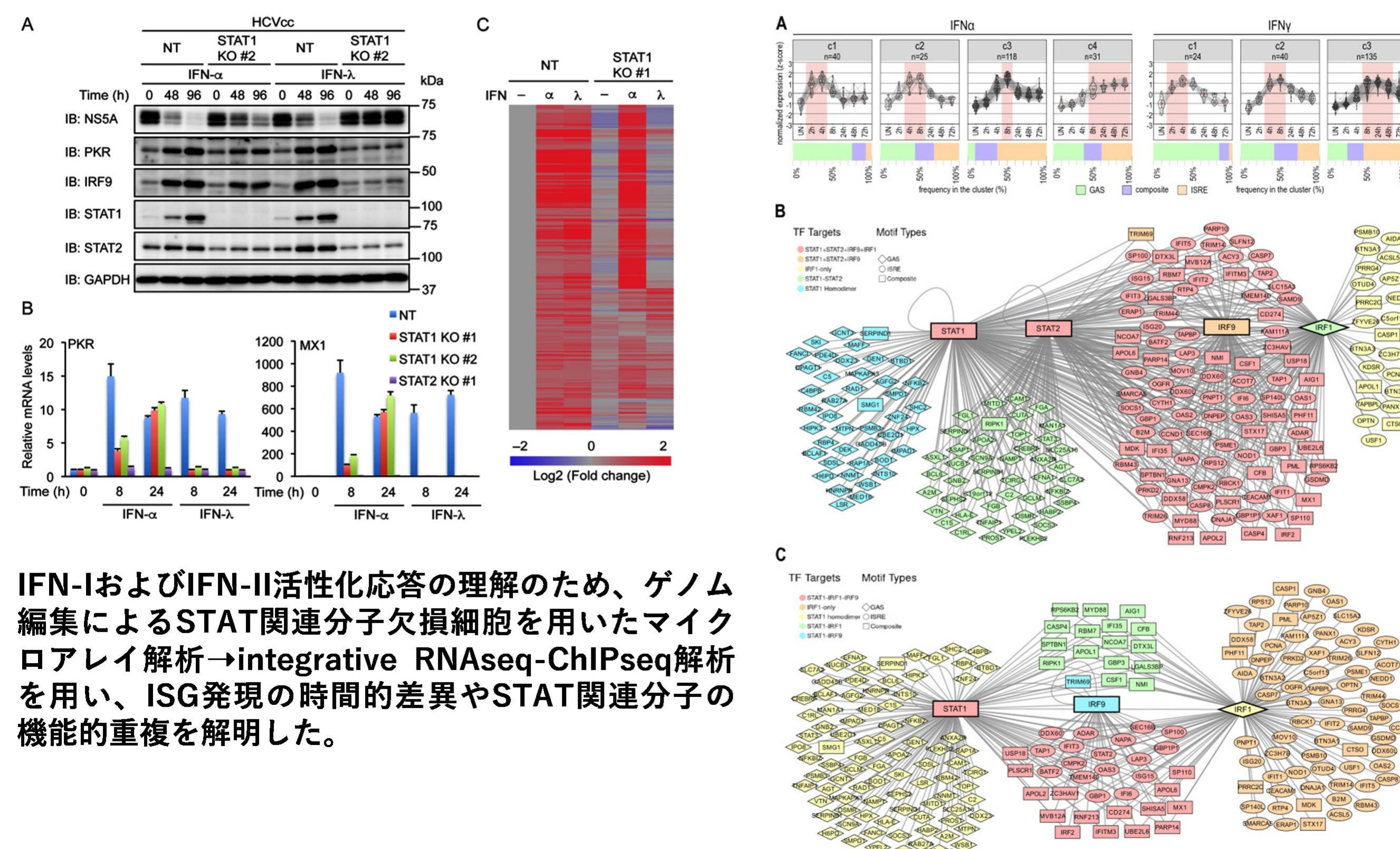
Huh-7.5細胞, Abl欠損細胞, Abl野生型/Abl欠損細胞, Abl変異型/Abl欠損細胞間でHCVの生活環を比較

HCVの生活環	Huh-7.5細胞	Abl欠損細胞	Abl野生型/Abl欠損細胞	Abl変異型/Abl欠損細胞
タンパク質合成 RNA複製	○	○	○	○
ウイルス 粒子産生	○	有意に減少	有意に回復	有意に減少

2

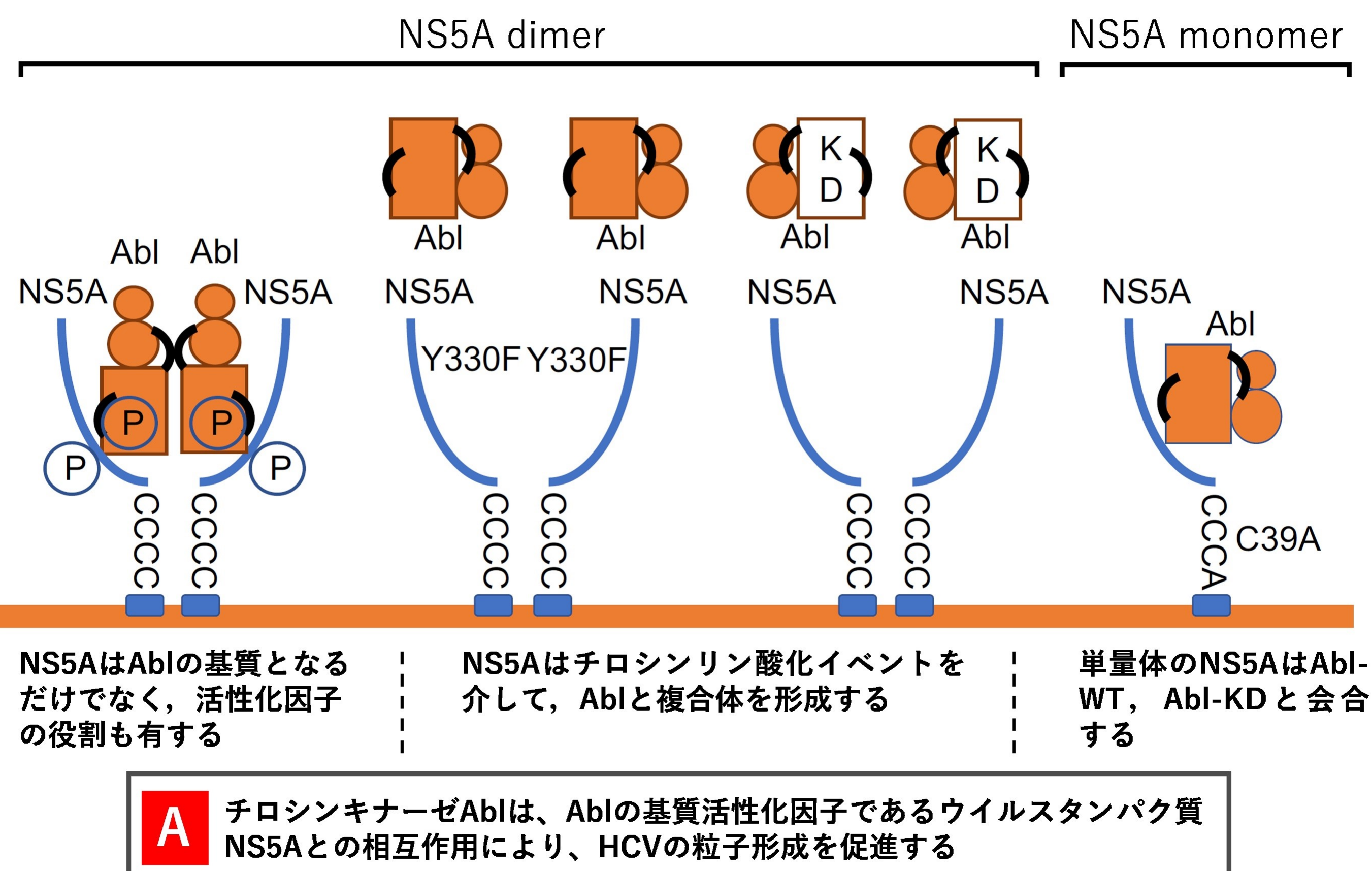
■ウイルス感染と免疫応答：国際共同研究

ゲノム編集×マイクロアレイ →integrative RNAseq-ChIPseq解析



4

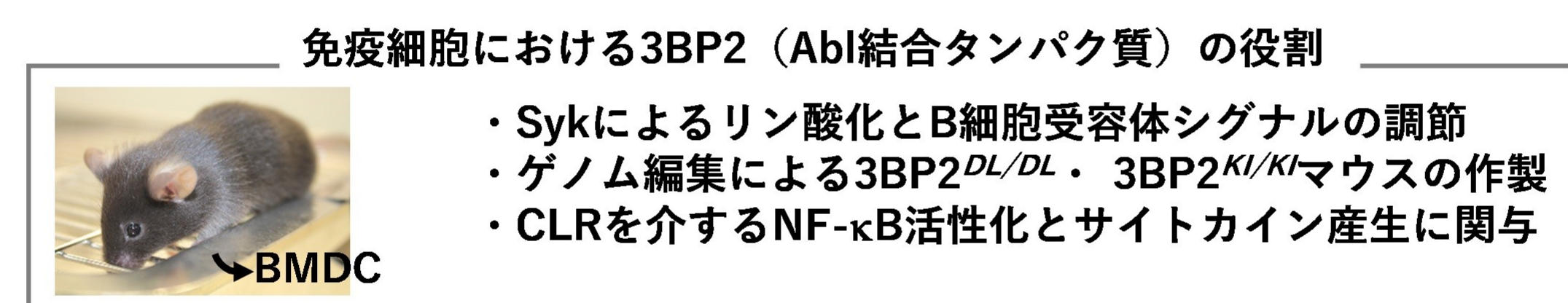
AblとNS5Aの会合モデル



3

■真菌感染と免疫応答

免疫応答におけるアダプター分子3BP2の役割



チロシンキナーゼ欠損B細胞 (ニワトリDT40細胞) の解析: BCR刺激による3BP2チロシンリン酸化

細胞	野生型	Lyn ^{-/-}	Syk ^{-/-}	Abl ^{-/-}	Arg ^{-/-}
3BP2 リン酸化	○	減少	消失	○	○

ゲノム編集による3BP2遺伝子改変マウスの解析

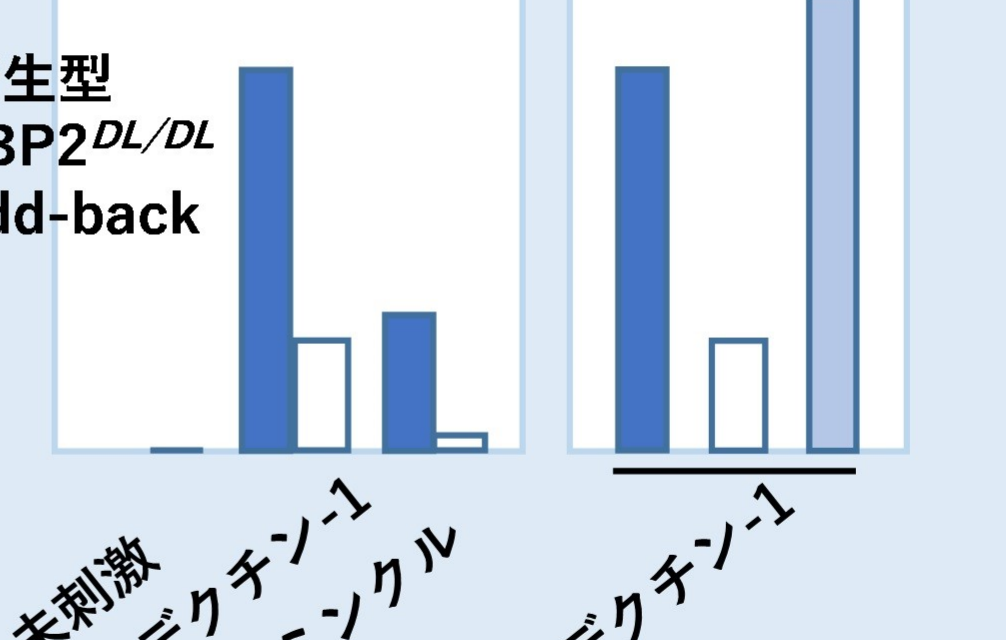
遺伝子改変マウスより解明された3BP2の役割

- ・GM-CSFにより誘導される骨髄由来樹状細胞 (BMDC) のCD11bとMHCII画分に相連
- ・デクチン-1によるサイトカイン産生を調節
- ・デクチン-1-NF-κB p65経路を活性化

自然免疫と3BP2シグナル

- ・CARD9との共役によるNF-κB活性化
- ・今後の課題: 深在性真菌症の病因・病態との因果関係

CLRを介するTNF-αの発現誘導を制御



主な発表論文

- Time-dependent recruitment of GAF, ISGF3 and IRF1 complexes shapes IFN α and IFN γ -activated transcriptional responses and explains mechanistic and functional overlap. Sekrecka A, Kluzek K, Sekrecki M, Boroujeni ME, Hassani S, Yamauchi S, Sada K, Wesoly J, Blyussen HAR. *Cell Mol Life Sci.* 2023 Jun 22;80(7):187. doi: 10.1007/s00018-023-04830-8.
- Protein tyrosine kinase Abl promotes hepatitis C virus particle assembly via interaction with viral substrate activator NS5A. Miyamoto D, Takeuchi K, Chihara K, Fujieda S, Sada K. *J Biol Chem.* 2022 Apr;298(4):101804. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101804. Epub 2022 Mar 4.
- Adaptor protein 3BP2 regulates dectin-1-mediated cellular signalling to induce cytokine expression and NF- κ B activation. Chihara K, Chihara Y, Takeuchi K, Sada K. *Biochem J.* 2022 Feb 17;479(4):503-523. doi: 10.1042/BCJ20210707.
- Development of a multiplex real-time PCR assay for detection of human enteric viruses other than Norovirus using samples collected from gastroenteritis patients in Fukui Prefecture, Japan. Kowada K, Takeuchi K, Hirano E, Toho M, Sada K. *J Med Virol.* 2018 Jan;90(1):67-75. doi: 10.1002/jmv.24926. Epub 2017 Sep 14.
- Syk-dependent tyrosine phosphorylation of 3BP2 is required for optimal Fc γ R-mediated phagocytosis and chemokine expression in U937 cells. Chihara K, Kato Y, Yoshiki H, Takeuchi K, Fujieda S, Sada K. *Sci Rep.* 2017 Apr 10;7:46064. doi: 10.1038/srep46064.
- STAT1 is essential for the inhibition of hepatitis C virus replication by interferon- λ but not by interferon- α . Yamauchi S, Takeuchi K, Chihara K, Honjoh C, Kato Y, Yoshiki H, Hotta H, Sada K. *Sci Rep.* 2016 Dec 8;6:38336. doi: 10.1038/srep38336.
- Hepatitis C Virus Particle Assembly Involves Phosphorylation of NS5A by the c-Abl Tyrosine Kinase. Yamauchi S, Takeuchi K, Chihara K, Sun X, Honjoh C, Yoshiki H, Hotta H, Sada K. *J Biol Chem.* 2015 Sep 4;290(36):21857-64. doi: 10.1074/jbc.M115.666859. Epub 2015 Jul 22.
- Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells. Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K. *J Biol Chem.* 2014 Nov 7;289(45):31565-75. doi: 10.1074/jbc.M114.581322. Epub 2014 Sep 22.
- Tyrosine phosphorylation of 3BP2 regulates B cell receptor-mediated activation of NFAT. Shukla U, Hatani T, Nakashima K, Ogi K, Sada K. *J Biol Chem.* 2009 Dec 4;284(49):33719-28. doi: 10.1074/jbc.M109.049999. Epub 2009 Oct 15.