

生体における微粒子の機能と制御
2019年度採択研究者

2021年度 年次報告書

佐藤好隆

名古屋大学 大学院医学系研究科
講師

内因性微粒子が駆動するウイルス関連疾患の理解

§ 1. 研究成果の概要

人類は常にウイルスに曝露され続けている。ウイルス感染細胞はウイルス粒子を産生し、これが別の細胞へと伝播され、感染が広がっていく。エクソソームに代表される内因性微粒子はほぼ全ての細胞から放出されるため、当然、ウイルス感染細胞からも放出されるが、ウイルス感染におけるその役割はほとんど分かっていない。本研究では、ウイルス感染やウイルス関連疾患の発症に、ウイルス産生細胞から放出される内因性微粒子がどのように関与するかや、外因性微粒子であるウイルス粒子との関わりを明らかにすることを旨とする。

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は成人の約 90% が既に感染しており、ありふれたウイルスの一つである。EBV の感染は一般に症状がないことが多いが、まれに発熱やリンパ節腫脹などの伝染性単核症などの良性疾患 (特別な治療を要せずに治る) を起こす。一方、EBV は発がんウイルスでもあり、一部のヒトにリンパ腫や上咽頭がんなどの悪性疾患 (治療なしで治癒することはなく、放置すれば死に至る) を起こす。EBV は宿主に対して多彩な病態を引き起こし、良性疾患から悪性疾患まで様々な病気を発症させるため、ここにウイルス感染細胞から放出される内因性微粒子が関与するのではないかと考える。本研究では、エクソソームに内包される EBV タンパク質 BGLF2 と BNRF1 の機能解析を中心に研究を展開する。

本年度は、ウイルス産生細胞から放出されたエクソソームおよび BGLF2 を含んでいるエクソソームが、EBV 感染を促進することを実証した。また、BNRF1-KO ウイルスを使用して樹立した LCL (EBV 陽性リンパ芽球細胞株) では、WT ウイルスから樹立した LCL と比べ、腫瘍形成能が著しく低下することを明らかにし、そのメカニズム探索を行った。

さらに、新型コロナウイルス粒子が細胞への侵入の際に関与する宿主因子 TMPRSS2 の阻害剤開発を実施した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Shouhei Miyagi, Takahiro Watanabe, Yuya Hara, Masataka Arata, Md. Kamal Uddin, Keisuke Mantoku, Ken Sago, Yusuke Yanagi, Takeshi Suzuki, H. M. Abdullah Al Masud, Jun-ichi Kawada, Shigeo Nakamura, Yasuyuki Miyake, **Yoshitaka Sato**, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura, “A STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis”, *Cancer Science*, 2021, 112, 5088-5099
- 2) Kazuhiro J. Fujimoto, Daniel C. F. Hobbs, Miki Umeda, Akihiro Nagata, Rie Yamaguchi, **Yoshitaka Sato**, Ayato Sato, Kohsuke Ohmatsu, Takashi Ooi, Takeshi Yanai, Hiroshi Kimura, and Takayuki Murata “*In Silico* Analysis and Synthesis of Nafamostat Derivatives and Evaluation of Their Anti-SARS-CoV-2 Activity” *Viruses*, 2022, 14, 389