

ウイルス本来の姿かたちを 明らかにする。

JST創発的研究支援事業（第2期生）

研究課題名 「やわらかな病原性エンベロープウイルスの構造解明」



京都大学ウイルス・再生医科学研究所

京都大学白眉センター

特定助教 すぎた ゆきひこ
杉田 征彦

1. 自己紹介

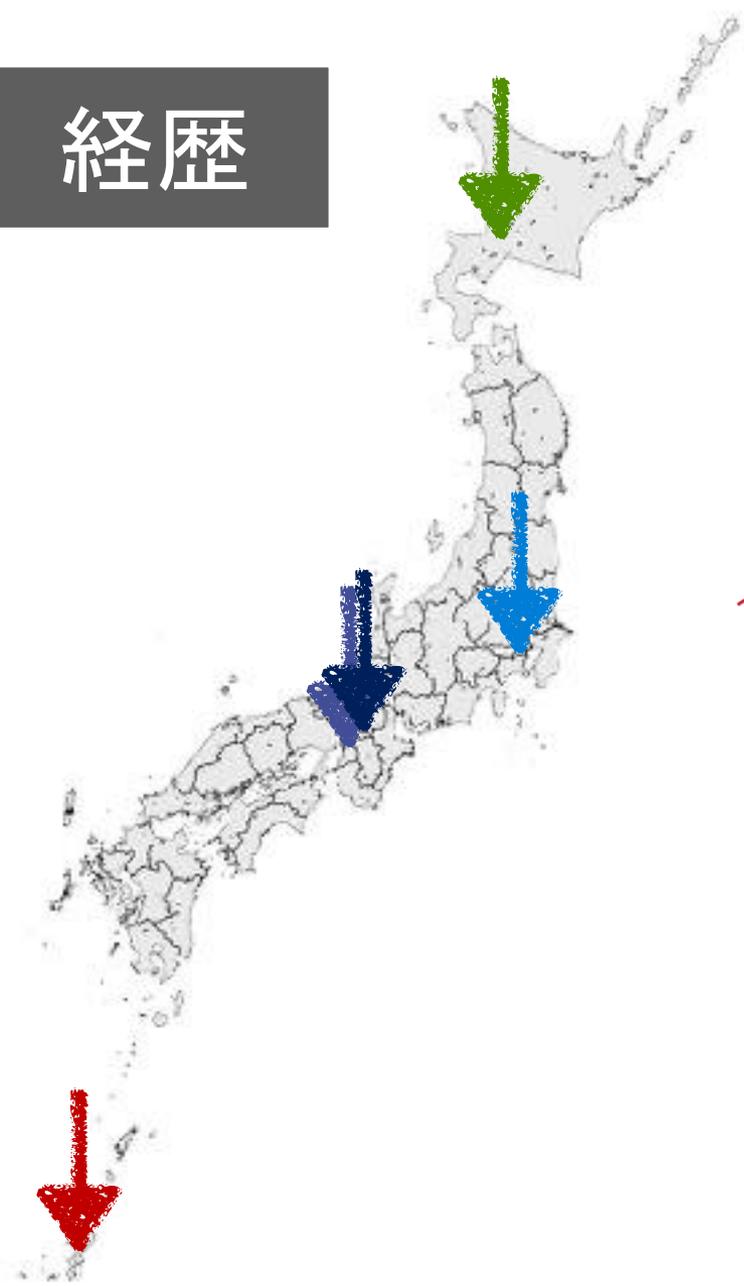
2. ウィルスとは

3. ウィルスを観るための道具

4. ウィルスの形

5. 私の研究

経歴



2004-2010 北海道大学獣医学部
微生物学教室(喜田宏教授)
獣医学、ウイルス学



2010-2014 東京大学大学院医学研究科
博士課程(河岡義裕教授)
ウイルス学(ウイルス微細構造)



2014-2018 沖縄科学技術大学院大学
博士研究員(Matthias Wolf教授)
ウイルス学、構造生物学



2018-2020 大阪大学蛋白質研究所
特任研究員のち特任助教
ウイルス学、構造生物学



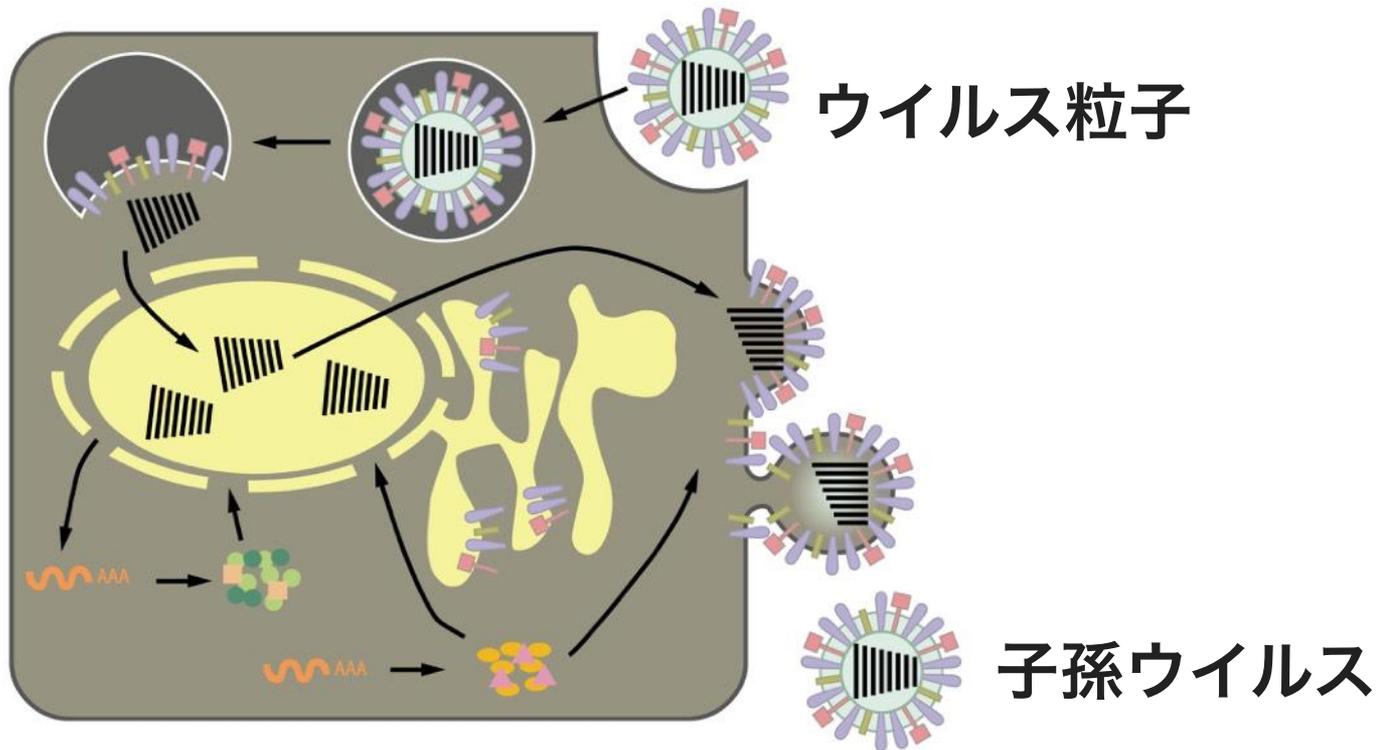
2020-現在
京都大学ウイルス・再生医科学研究所
京都大学白眉センター
特定助教
ウイルス学、構造生物学

1. 自己紹介
- 2. ウィルスとは**
3. ウィルスを観るための道具
4. ウィルスの形
5. 私の研究

ウイルス

感染性の小さな構造体

自己増殖できず、宿主細胞に寄生



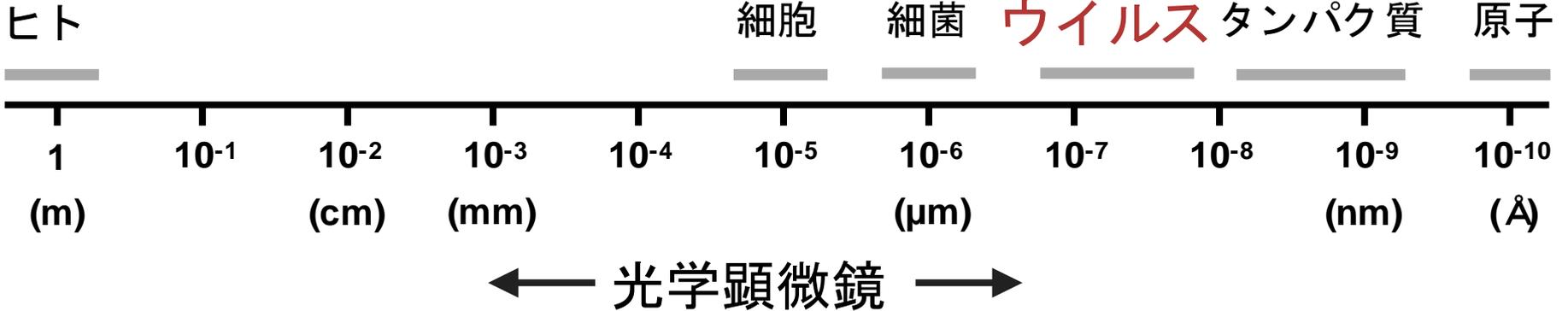
ウイルス

感染性の小さな構造体



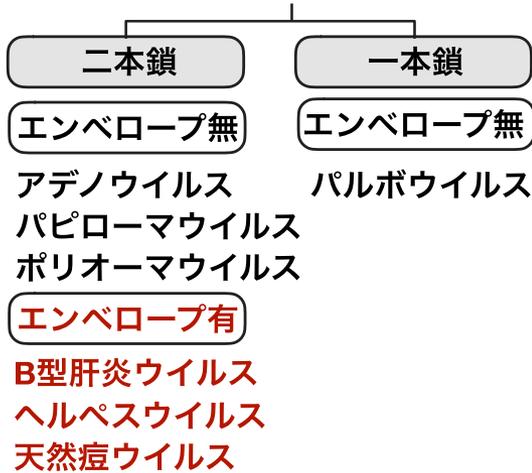
submicroscopic

見えない 光学顕微鏡で

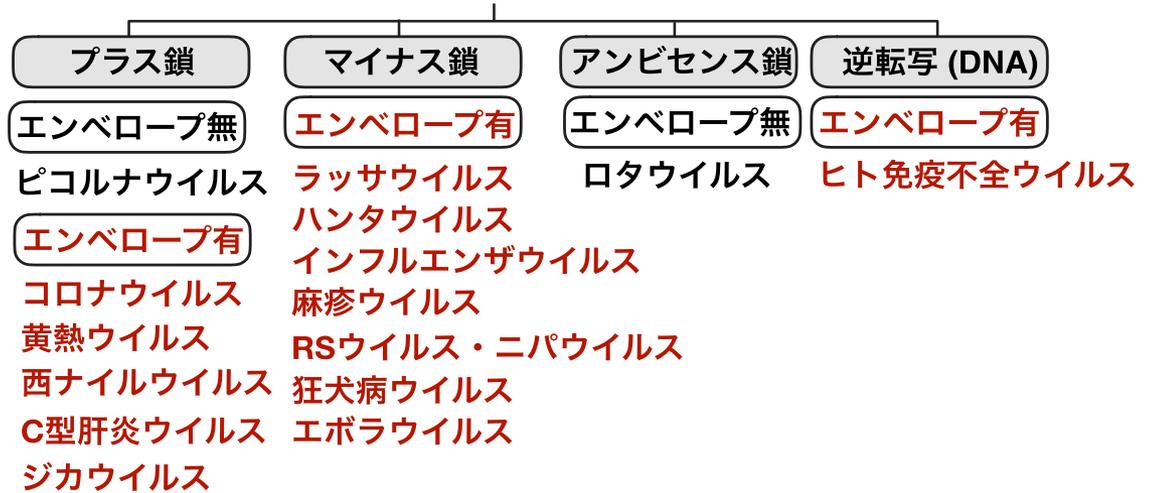


ウイルス感染症対策は喫緊の課題

DNAウイルス



RNAウイルス



WHO: 国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態

(public health emergency of international concern: PHEIC)

2009年: 新型インフルエンザの世界的流行

2014年: 野生型ポリオの流行

2014年: 西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行

2016年: アメリカにおけるジカ熱の流行

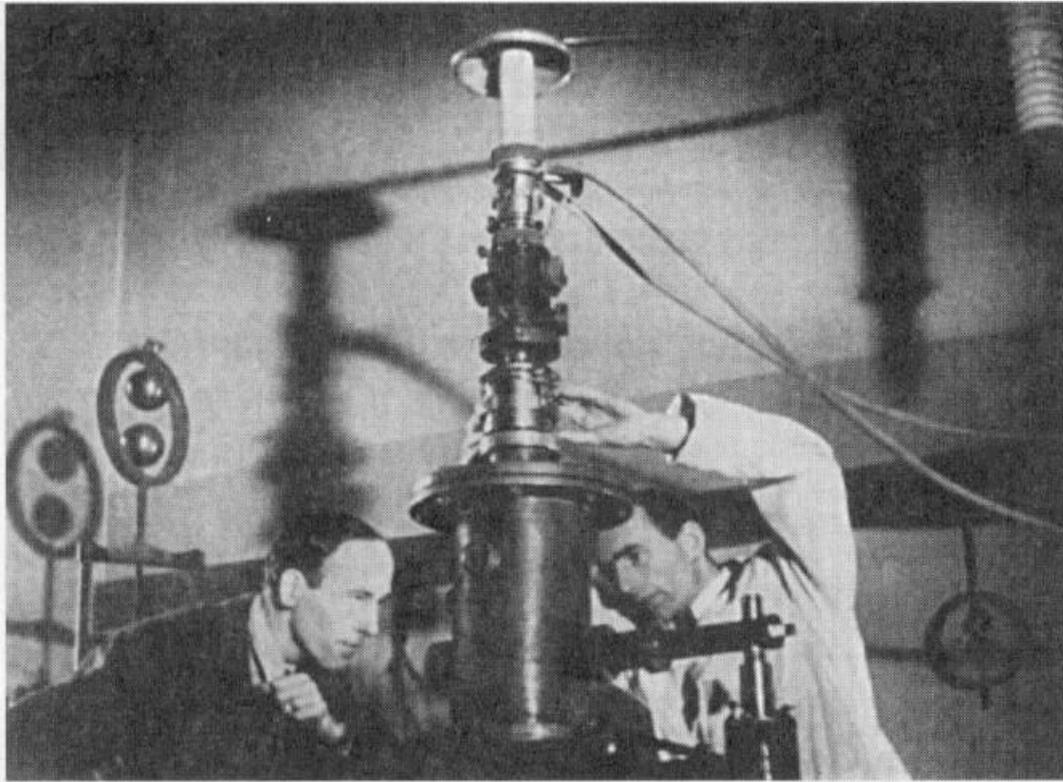
2018年: コンゴ民主共和国北キブ州でのエボラウイルス病流行

2020年: 新型コロナウイルス感染症の世界的流行

新興感染症の殆どの病原体が
エンベロープ (脂質膜) をもつ
RNAウイルス

1. 自己紹介
2. ウィルスとは
- 3. ウィルスを観るための道具**
4. ウィルスの形
5. 私の研究

電子顕微鏡の発明 (Knoll & Ruska 1932年)



Max Knoll (左) と Ernst Ruska (右)

Ernst Ruska

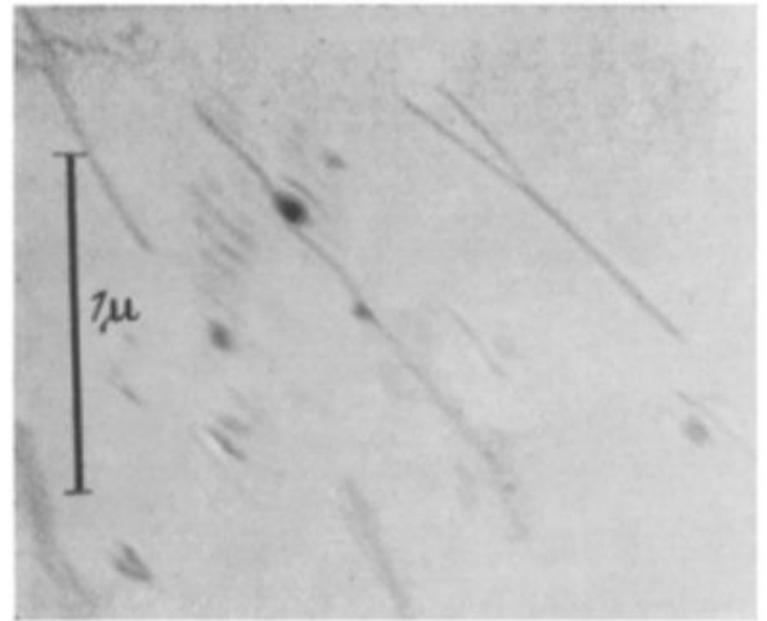
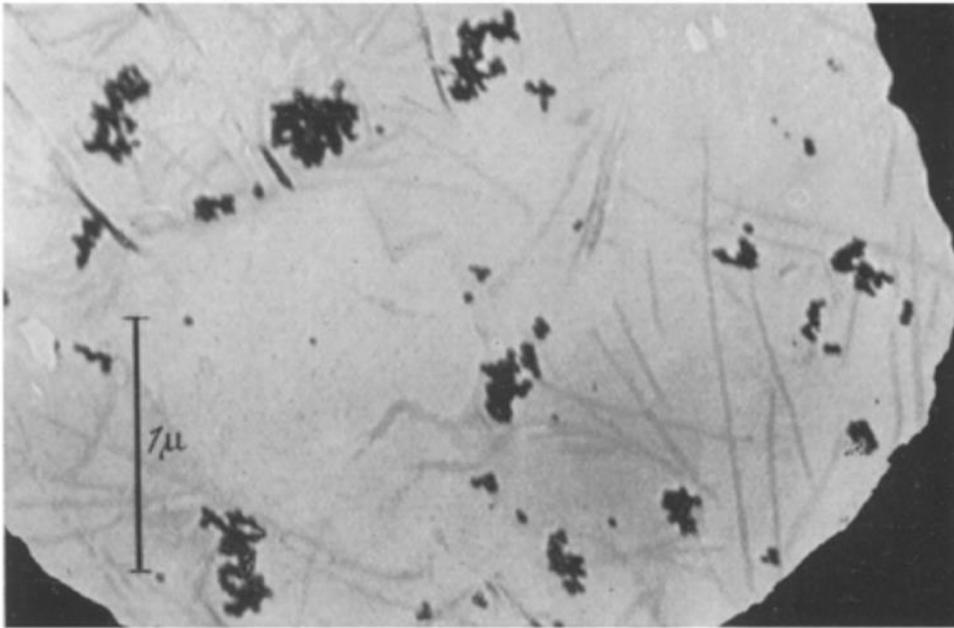
1986年

ノーベル物理学賞

**“for his
fundamental work
in electron optics,
and for the design
of the first electron
microscope.”**

電子顕微鏡が、初めてウイルスの姿を明らかにした。

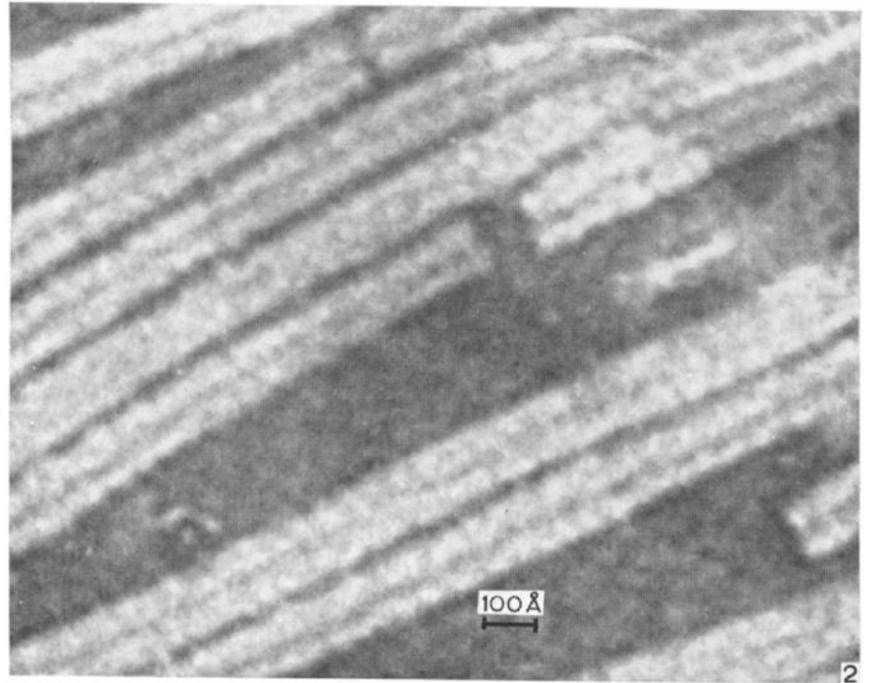
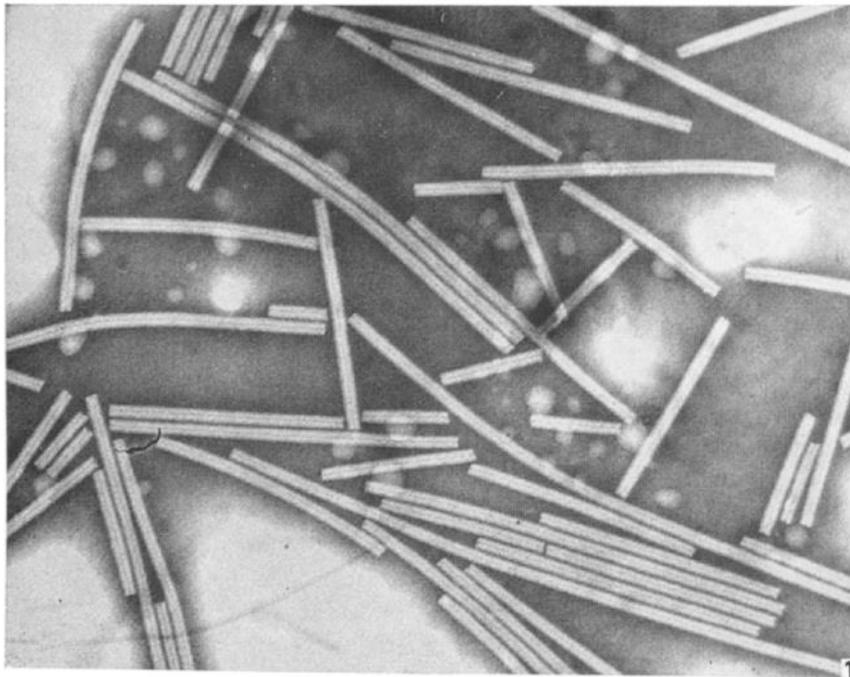
Die Sichtbarmachung von pflanzlichem Virus im Übermikroskop
“超顕微鏡”による植物ウイルスの可視化について



G. A. Kausche, E. Pfankuch, Helmut Ruska, 1939

電子顕微鏡技術の向上で、ウイルスの微細構造解析が可能に。

負染色法： 重金属による染色＋電子顕微鏡



S Brenner & R W Horne, 1959

クライオ電子顕微鏡法 (1970年頃～)



負染色法

乾燥によって変形する可能性

重金属使用による解像度の限度



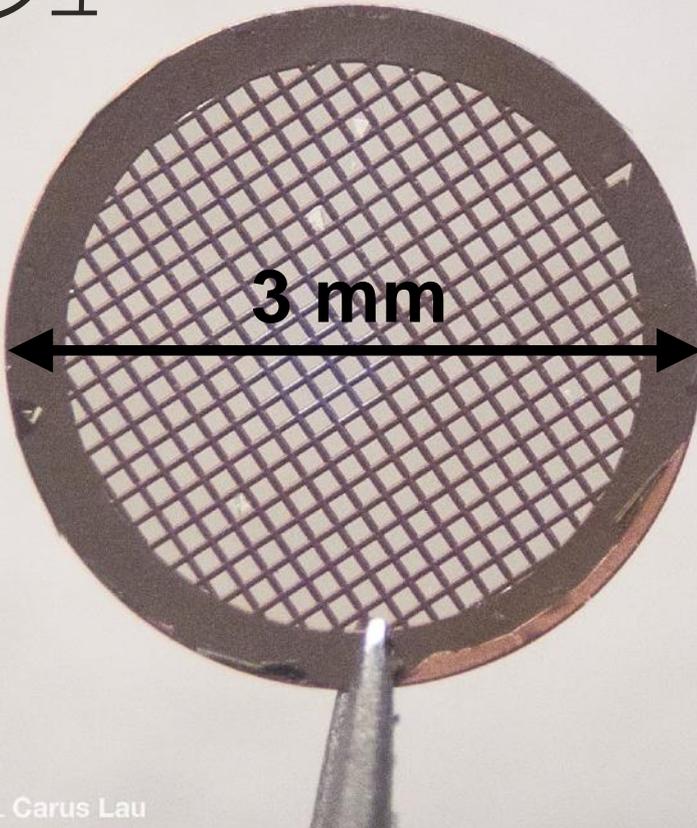
クライオ電子顕微鏡法

分子周囲の水と共に急速凍結

= 本来の生理的構造の保持

クライオ電子顕微鏡法

凍結試料の土台となる
メッシュ



 @CarusL Carus Lau

Jacques Dubochet
Joachim Frank
Richard Henderson

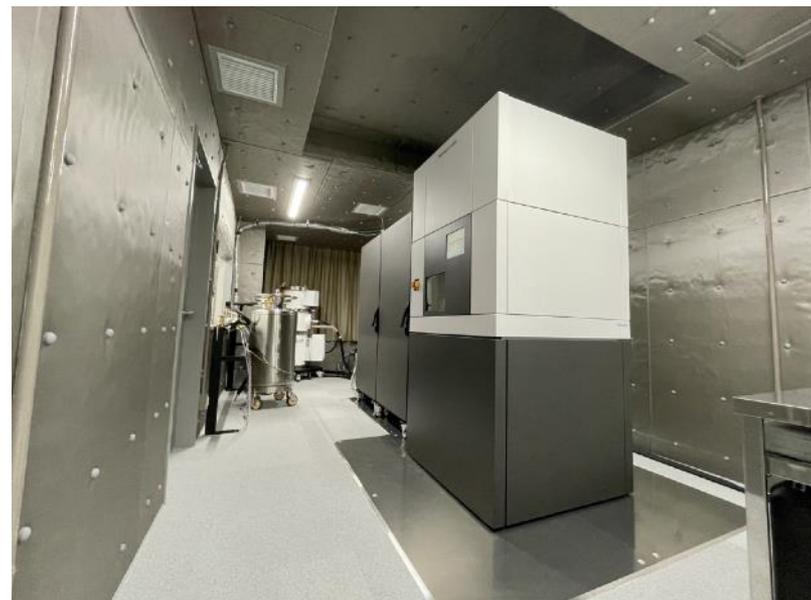
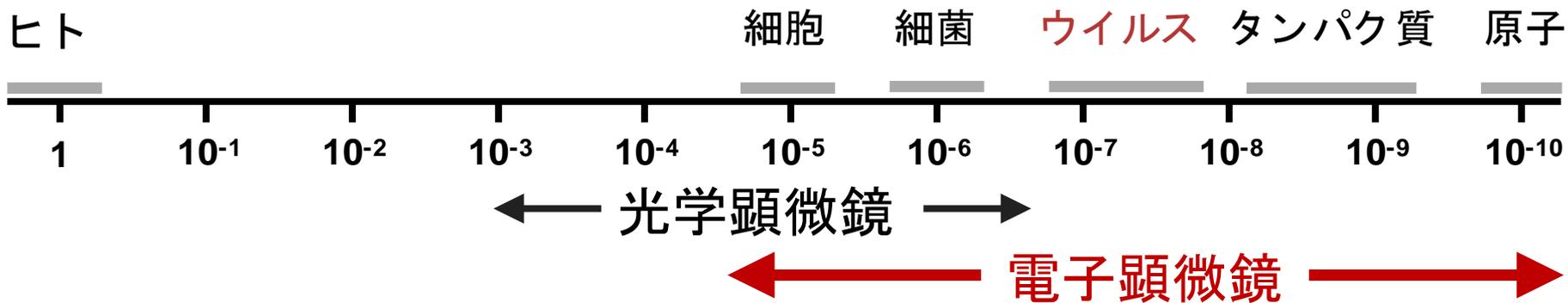
2017年

ノーベル化学賞

"for developing cryo-electron microscopy for the high-resolution structure determination of biomolecules in solution."

Credit: Twitter [@CarusL](https://twitter.com/CarusL) Carus Lau

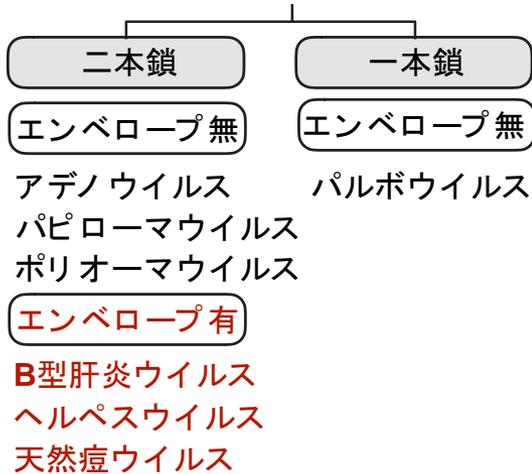
クライオ電子顕微鏡で、細胞から原子レベルまで構造解析可能



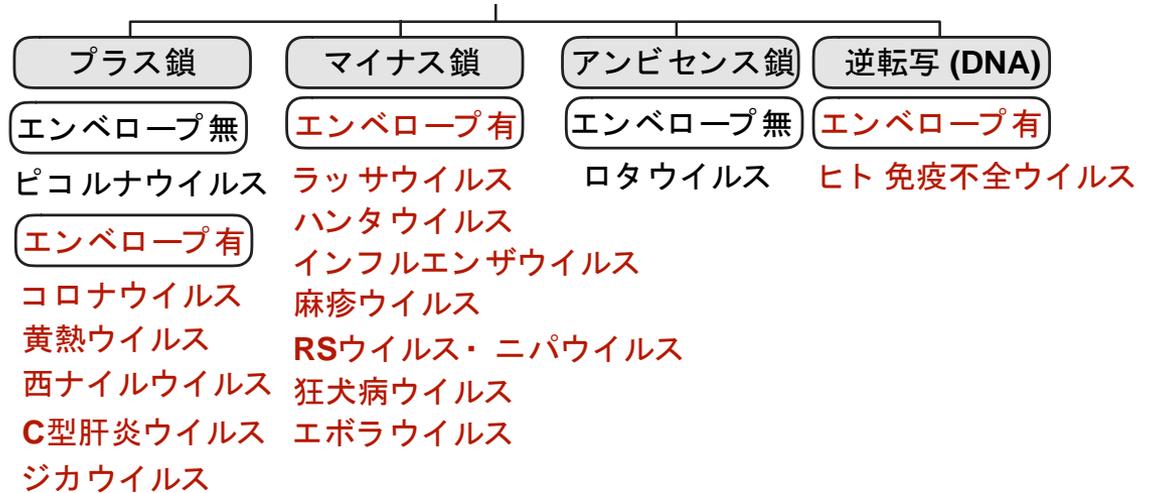
1. 自己紹介
2. ウィルスとは
3. ウィルスを観るための道具
- 4. ウィルスの形**
5. 私の研究

エンベロープウイルスの形

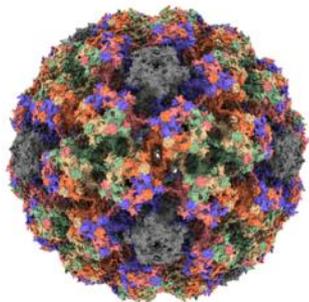
DNAウイルス



RNAウイルス

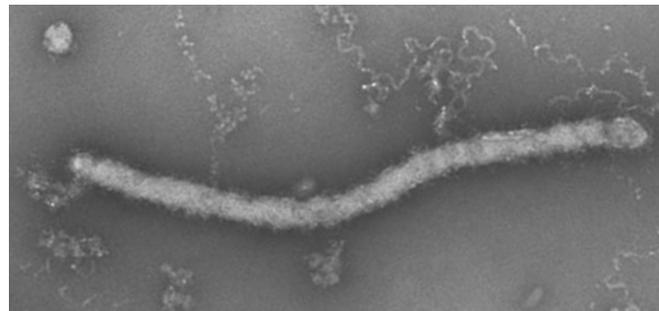


多くのウイルスが正二十面体



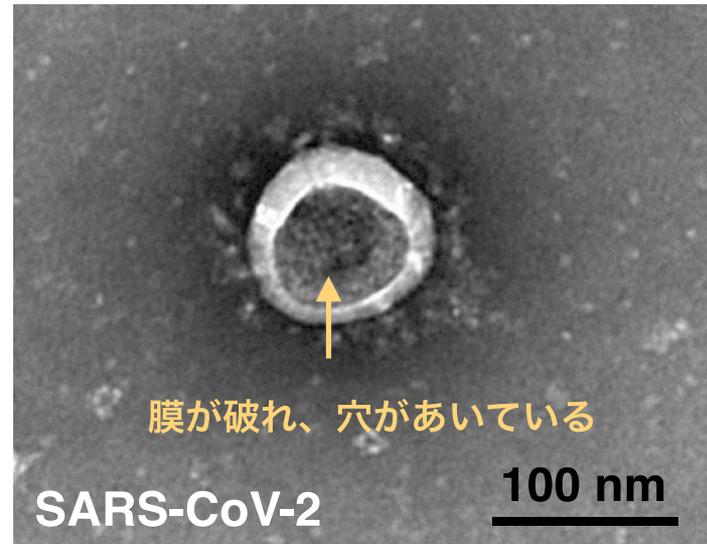
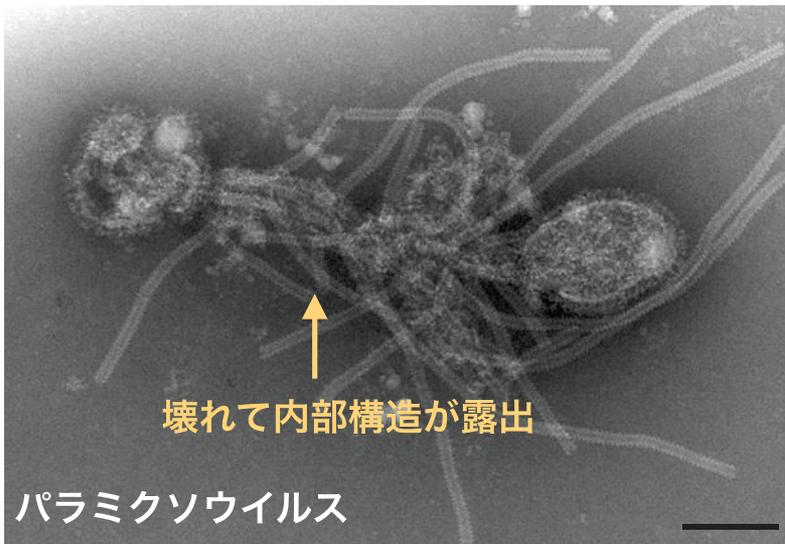
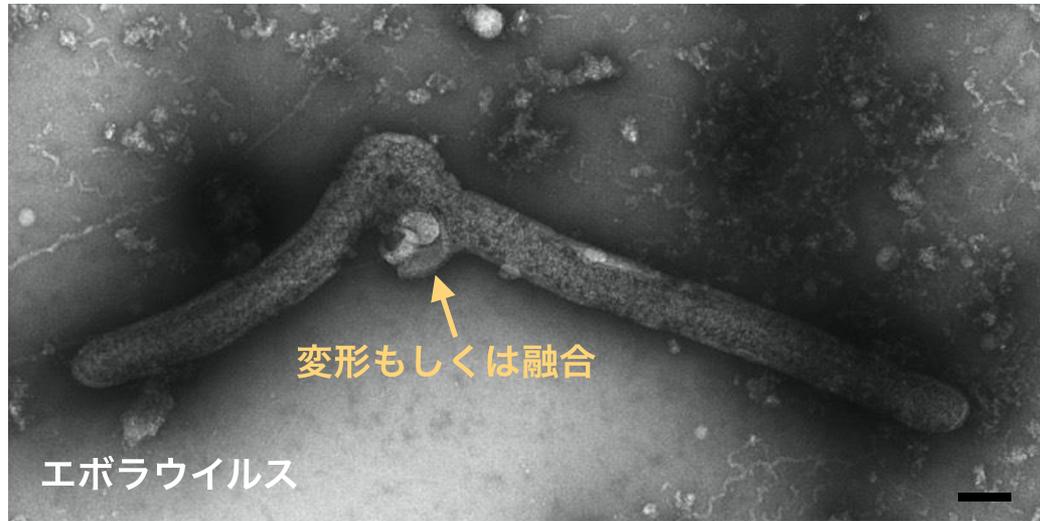
パピローマウイルス
(Wolf et al. PNAS 2008)

エンベロープウイルス構造は多様で、やわらかい



不活化したエボラウイルスの負染色像 (京都大学)

エンベロープウイルスは、やわらかく、壊れやすい。

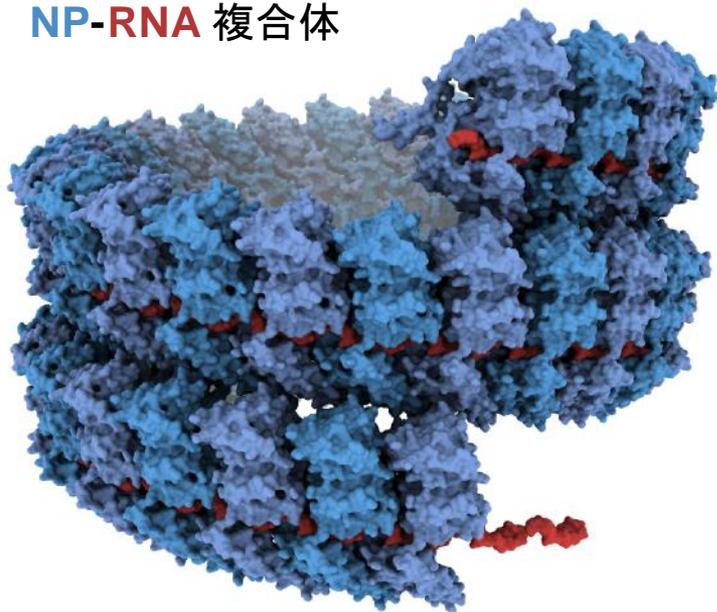


1. 自己紹介
2. ウィルスとは
3. ウィルスの発見
4. ウィルスを観るための道具
5. ウィルスの形
6. **私の研究**

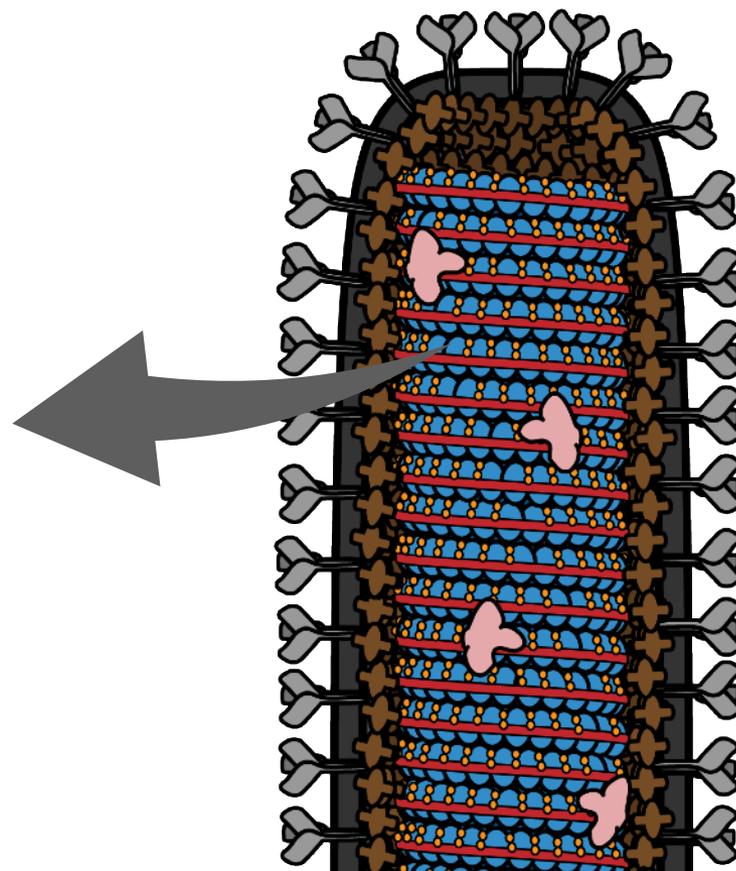
エンベロープウイルスの超分子構造が明らかになりつつある。

エボラウイルス

NP-RNA 複合体



Sugita *et al.* Nature 2018

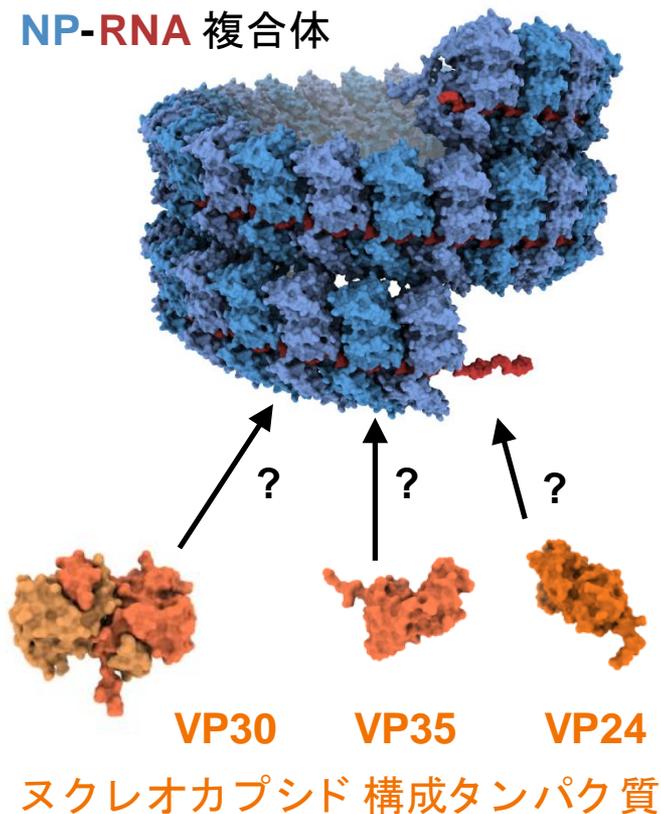


クライオ電子顕微鏡を用いて、
エボラウイルス粒子のコア構造であるNP-RNA複合体構造を明らかにした。

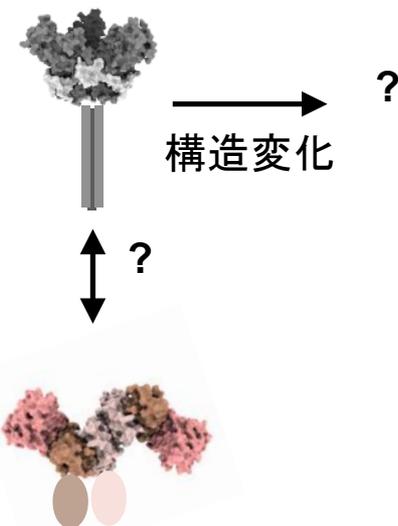
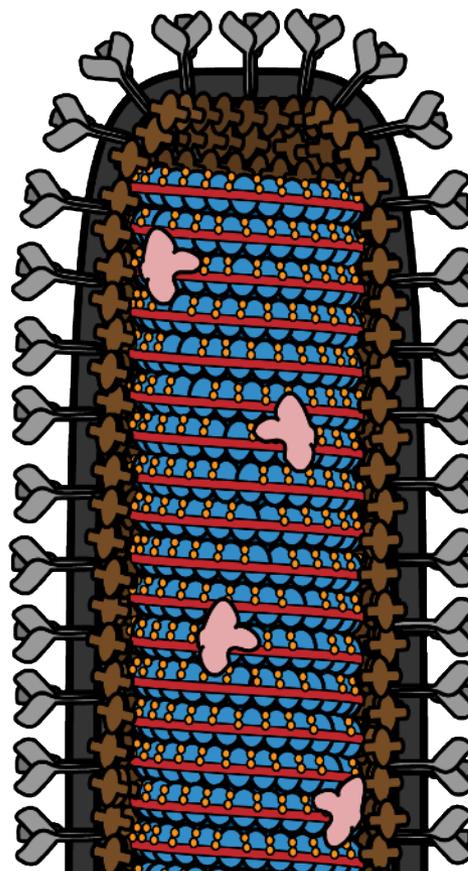
エンベロープウイルス構造は、いまだ謎だらけ

エボラウイルス

NP-RNA 複合体



膜タンパク質 (GP)



マトリクスタンパク質 (VP40)

ポリメラーゼ複合体 (構造未知)

ウイルス分子の高次構造や分子動態を含めて、ウイルス粒子構造には不明点が多い。

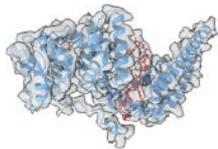
創発事業で取り組む研究内容

ウイルス学と構造生物学的手法を駆使し、
謎の多いやわらかなエンベロープウイルス構造を明らかにする。

創発事業で取り組む研究内容



構成分子

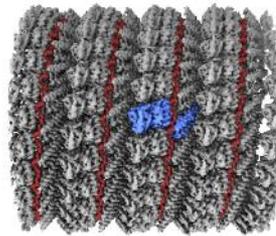


形成機構を明らかにしたい。

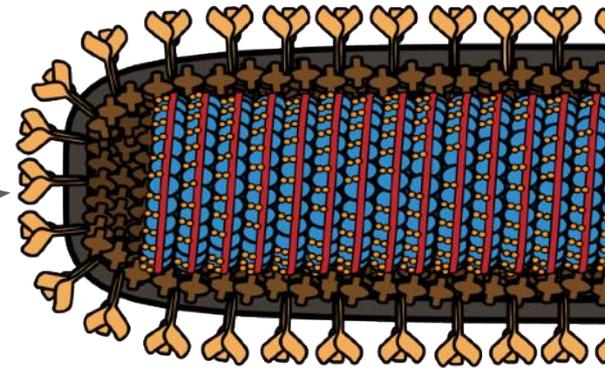


コア複合体構造

Sugita et al. Nature 2018



ウイルス粒子

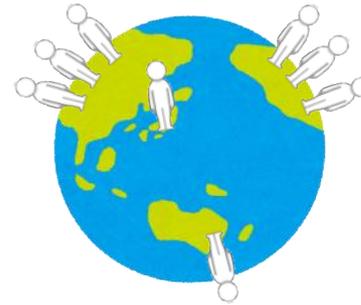
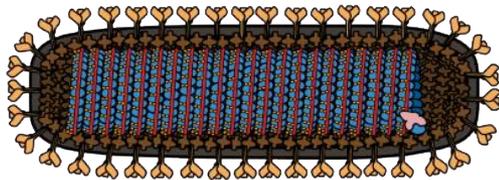


ウイルス粒子の全体構造を
明らかにしたい。

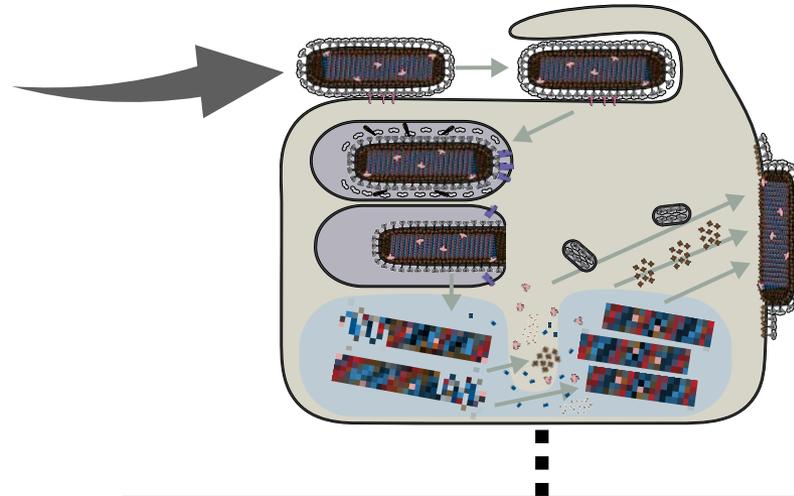
創発事業で取り組む研究内容



ウイルス粒子



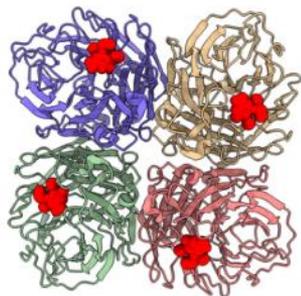
ウイルス感染細胞



感染細胞内におけるウイルスの
増殖機構を明らかにしたい。

波及効果： ウイルス構造情報の医療への応用

治療薬



ノイラミニダーゼ
PDB-ID: 2HU4

抗インフルエンザ薬

オセルタミビル (タミフル®)

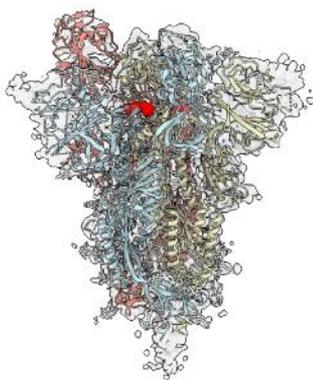
ザナビビル (リレンザ®)

Kim *et al.* J Am Chem Soc 1997

von Itzstein *et al.* Nature 2003

X線結晶構造解析法

予防薬



Sタンパク質
PDB-ID: 6VSB

COVID-19 ワクチン

構造安定化変異を導入したウイルスS蛋白質

Pallesen *et al.* PNAS 2017: MERS-CoV

Wrapp *et al.* Science 2020: SARS-CoV-2

クライオ電子顕微鏡法