

Banyu Foundation Research Grant 2014—女性研究者支援—

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	横浜市立大学
氏 名	杉山 佳奈子
研究テーマ	エボラウイルス NucleoProtein および相互作用ウイルスタンパク質の構造を基盤とした創薬研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

エボラ出血熱はエボラウイルスが感染することで発症する感染症であり、その致死率は 60%に上る。2014 年には、西アフリカを中心にエボラ出血熱が蔓延し、8 月には WHO が「国際的に懸念される公衆衛生の緊急事態」を宣言するなど、世界的な問題になった。しかしながら、その致死性の高さや自然宿主が依然として確定されていないといったウイルスの扱いの難しさから、未だにエボラウイルスの研究は初期段階であり、現状では治療法や感染者に接触するのを避けるという物理的なもの以外の予防法は確立されていない。

本研究は、エボラウイルスの蛋白質間相互作用、特に NucleoProtein(NP)とその相互作用蛋白質の構造に注目し構造解析を行うことで、エボラウイルス蛋白質の機能に関する知見を得ること、さらには効果的な治療法開発の足がかりを得ること目的とするものである。エボラウイルスの研究はその致死性の高さなどから、扱える場所が限られていることもあり、まだ道半ばである。しかしながら、ウイルスタンパク質そのものは病原性を持つものではなく、タンパク質の機能および構造を研究することで、エボラウイルスに関する知見の積み重ねを行っていくことができると期待されている。

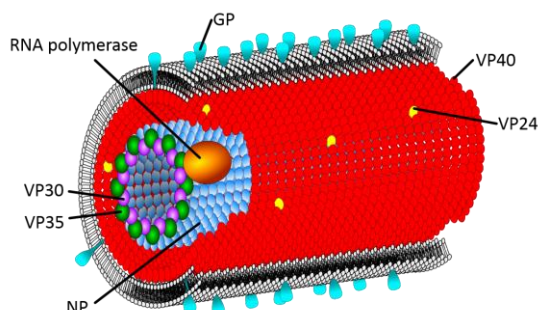


図 1: エボラウイルス模式図

エボラウイルスは模式図で示したように、ウイルス膜の内側にウイルスタンパク質がらせん状に多量体を形成することによって、紐状の構造をとっている。膜の内側に存在する各タンパク質、NP、VP24、VP30、VP35、VP40、RNA polymerase は互いに結合、相互作用することでその機能を正確に発揮することができおり、これらの相互作用を明らかにすることは、エボラウイルスの機能を明らかにする上で非常に重要である。

そこで、本研究では、ウイルスの持つ NP と各 VP

の相互作用と、その結合部位の構造を明らかにすることで、ウイルスタンパク質の機能につながる知見を得ることを目的として、実験を行った。実験としては、これらのタンパク質を大腸菌等の発現系を用いて作製し、プルダウン実験によってその相互作用を明らかにすること、明らかになった相互作用部位の結晶化および構造解析を試みている。その結果、図 2 に示したように、NP と VP30、NP と VP35 が相互作用していること、VP24 と VP40 は VP30 および VP35 と相互作用していることを明らかにした。

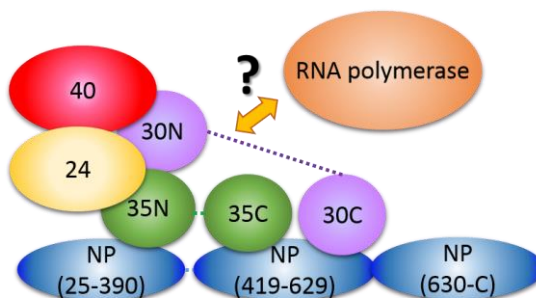


図 2: ウイルスタンパク質の相互作用

なお、NP の N 末端側ドメインと VP35 の N 末端側ペプチドの構造解析は我々に先んじて 2015 年の 4 月にワシントン大学のグループから発表され、VP35 の結合が NP の機能を調節してウイルス RNA の合成をコントロールしていることが明らかになった。

今後はまだ明らかになっていない、NP と VP30、VP35 の C 末端側との相互作用部位の構造を明らかにするために研究を行っていく予定である。

## Banyu Foundation Research Grant 2014—女性研究者支援—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	横浜市立大学
氏	名	杉山 佳奈子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<p>Mio Ohki, <u>Kanako Sugiyama</u>, Fumihiko Kawai, Hitomi Tanaka, Yuuki Nihei, Satoru Unzai, Masumi Takebe, Shigeru Matsunaga, Shinichi Adachi, Naoya Shibayama, Zhiwen Zhou, Ryuta Koyama, Yuji Ikegaya, Tetsuo Takahashi, Jeremy RH Tame, Mineo Iseki, Sam-Yong Park.</p> <p>Structural insight into photoactivation of an adenylate cyclase from a photosynthetic cyanobacterium</p> <p><i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> <b>113(24)</b>, 6659-64, 2016.(査読あり)</p>
2	<p>杉山佳奈子</p> <p>血小板凝集阻害蛋白質 AAPP の構造と機能</p> <p>日本血栓止血学会誌, <b>27(3)</b>, 358-364, 2016 (査読あり)</p>
3	<p>平野貴子, <u>杉山佳奈子</u>, 坂木祐太, 上原理絵, 白石春香, 袴田航, 朴三用, 西尾俊幸</p> <p>Vibrio 属細菌由来キチンオリゴ糖脱アセチル化酵素の諸性質・構造及び生成糖の生理機能</p> <p>応用糖質科学, <b>5(2)</b>, 113-119, 2015</p>
4	<p>Takako Hirano, <u>Kanako Sugiyama</u>, Yuta Sakaki, Wataru Hakamata, Sam-Yong Park, Toshiyuki Nishio.</p> <p>Structure-based analysis of domain function of chitin oligosaccharide deacetylase from <i>Vibrio parahaemolyticus</i>.</p> <p><i>FEBS Lett.</i> <b>589(1)</b>, 145-151. 2015. (査読あり)</p>

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年9月	The 30 <sup>th</sup> European Crystallographic Meeting <b><u>Kanako Sugiyama</u></b> , (発表者) Hisashi Yoshida, Takeshi Urano, Sam-Yong Park Structural and functional study of the antibody against influenza viruses' RNA polymerase to discover a new medicine for the influenza disease.
2	2016年9月	The 30 <sup>th</sup> European Crystallographic Meeting Mio Ohki, (発表者) Kanako Sugiyama, Fumihiko Kawai, Shigeru Matsunaga, Mineo Iseki, Sam-Yong Park. Structural basis for photoactivation of a light-regulated adenylate cyclase from the photosynthetic cyanobacterium <i>Oscillatoria acuminata</i>
3	2015年9月	第53回日本生物物理学会 大木規央(発表者), <u>杉山佳奈子</u> , 河合文啓, 松永茂, 柴山修哉, 伊関峰生, 朴 三用.
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		