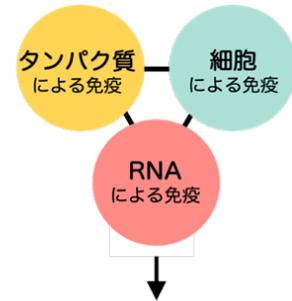


**研究助成 2022 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	埼玉大学大学院理工学研究科生命科学部門分子生物学領域 准教授
<b>氏 名</b>	高橋 朋子
<b>研 究 テーマ</b>	microRNA によるウイルス感染症の超早期予測・予防・治療法の開発

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
 (図表、写真等の貼付を含む)

ウイルス感染症は長らく人類を悩ませてきた感染症の一つであり、人類の健康のために克服すべき課題の一つである。ウイルスがヒトに感染すると自然免疫と獲得免疫により生体が防御される。自然免疫と獲得免疫は抗ウイルス性サイトカインや抗体などのタンパク質や、マクロファージや T 細胞のような細胞による免疫だが、加えて**近年、RNA による免疫の重要性が明らかになりつつある**。その中でも mRNA ワクチンや遺伝子治療が RNA からタンパク質への翻訳により効果を発揮するのに対し、小分子ノンコーディング RNA である microRNA (マイクロ RNA) は、塩基配列相補性を利用して標的 RNA に結合し、RISC と呼ばれる複合体の中で、**RNA のままで標的 RNA の分解または機能抑制を行う**。本研究では、**タンパク質や細胞による免疫とは全く異なるモードで機能する第三の免疫としての「microRNA によるウイルス RNA 排除機構」の解明と核酸医薬応用のための分子基盤の構築を目指した (図 1)。**



・塩基配列解析による疾患の超早期予測と予防  
 ・RNAを標的とした核酸医薬による早期治療

図 1 第三の免疫モードとしての RNA による免疫と応用展開

我々はこれまで、microRNA による新しい免疫モードの抗ウイルス生体防御機構を明らかにしてきた (2018 NAR, 2018 Genes, 2020 NAR, 2020 IJMS, 2022 PLoS Pathog)。本研究では、ヒトまたはマウスの各組織で発現する microRNA が、感染したウイルスを細胞から排除する「microRNA vs ウイルス RNA 生体防御ネットワーク」の解明に取り組み、研究論文として以下の 2 報を発表した (論文に MSD 財団への謝辞含)。**Shibamoto et al. 2024 Biol. Open 13, bio060172. IF=1.8, 高橋が責任著者, Shibata et al. 2024 Nucleic Acids Res. 52, 5209-5225. IF=17.0, 高橋が責任著者** 日本語プレスリリース「ウイルス感染細胞の免疫応答を制御する新たな仕組みを発見～RNAサイレンシング因子の機能変換が細胞死とインターフェロン応答のバランスを制御する」

[https://www.saitama-u.ac.jp/topics\\_archives/202404190905.html](https://www.saitama-u.ac.jp/topics_archives/202404190905.html)

**Shibamoto et al.** では、ヒトまたはマウス肺で発現する microRNA の抗ウイルス作用について情報科学的に解析し、ヒト/マウス共通もしくはヒト/マウスで特有の microRNA による抗ウイルス生体防御ネットワークを解明した。我々は抗ウイルス作用をもつと考えられるヒト/マウス microRNA を複数同定し、現在その抗ウイルス作用についてさらなる検証を進めているところである。さらに **Shibata et al.** ではヒトで発現する microRNA 及びその制御因子が、ヒトの抗ウイルス免疫応答のバランスを制御する分子機構を解明した。ウイルスがヒト細胞に感染するとインターフェロン (IFN) 応答と細胞死が誘導される。IFN 応答は遺伝子発現を抗ウイルス状態にすることでウイルス増殖を抑制するが、細胞死は死ぬことで細胞ごとウイルスを生体から排除する。IFN 応答と細胞死のバランスは精密に制御されているはずだが、本研究ではその制御に microRNA 及びその制御因子が深く関与することを明らかにし、**第三の免疫としての「microRNA によるウイルス RNA 排除機構」の解明と核酸医薬応用のための分子基盤の構築**を大きく推進することができたと考えられる。

## 研究助成 2022 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	埼玉大学大学院理工学研究科生命科学部門分子生物学領域 准教授
氏 名	高橋 朋子
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。</li> </ul>	
1	Shibamoto A, Kitsu Y, Shibata K, Kaneko Y, Moriizumi H, <u>Takahashi T</u> . microRNA-guided immunity against respiratory virus infection in human and mouse lung cells. <b>Biol. Open</b> 13, bio060172 (2024) 査読有 責任著者.
2	Shibata K, Moriizumi H, Onomoto K, Kaneko Y, Miyakawa T, Zenno S, Tanokura M, Yoneyama M, <u>Takahashi T</u> , K Ui-Tei. Caspase-mediated processing of TRBP regulates apoptosis during viral infection. <b>Nucleic Acids Res.</b> 52, 5209-5225 (2024) 査読有 責任著者.
3	Hishida A, Shirai R, Higo A, Matsutani M, Nimura-Matsune K, <u>Takahashi T</u> , Watanabe S, Ehira S, Hihara Y. CRISPRi knockdown of the cyabrB1 gene induces the divergently transcribed icfG and sll1783 operons related to carbon metabolism in the cyanobacterium Synechocystis sp. PCC 6803. <b>J. Gen. Appl. Microbiol.</b> doi:10.2323/jgam.2024.01.001 (2024) 査読有
4	Kaneko Y, <u>Takahashi T</u> . AraC-induced neuron-like differentiation of human NTERA2/D1 cells and quantification of endogenous pre-mir-106b and 19b levels. <b>microPubl. Biol.</b> doi: 10.17912/micropub.biology.000803 (2023) 査読有 責任著者.
5	Kaneko Y, Naito Y, Koide R, Parrish NF, <u>Takahashi T</u> . The regulation of persistent Borna disease virus infection by RNA silencing factors in human cells. <b>Biochem. Biophys. Res. Commun.</b> 658, 122-127 (2023) 査読有 責任著者.

<b>2. 学会発表実績</b>		
<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、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2024年11月27日	第47回日本分子生物学会年会 ○高橋朋子 microRNAとその制御因子によるウイルス感染細胞の細胞運命制御 <b>招待講演</b>
2	2024年11月5日	第71回日本ウイルス学会学術集会 柴田恵子、森泉陽音、尾野本浩司、米山光俊、程久美子、○高橋朋子 センダイウイルス感染細胞のIFN応答と細胞死のバランス制御機構の解明 <b>口頭発表</b>
3	2024年10月	iSeminar 異分野融合研究セミナー ○高橋朋子 抗ウイルス小分子核酸の分子基盤と核酸医薬への応用 <b>招待講演</b>
4	2024年10月22日	慶應義塾大学先端生命科学研究所/先端研究セミナー ○高橋朋子 抗ウイルス小分子RNAの分子基盤と核酸医薬への応用 <b>招待講演</b>
5	2024年10月6-9日	The 20th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS2024) ○高橋朋子、米山光俊、程久美子 Antiviral miRNAs and Their Modulators: Regulation of IFN Response and Apoptosis in Virus-infected Cells and Potential for Nucleic Acid Therapeutics <b>口頭発表（国際学会）</b>
6	2024年9月17-19日	第22回あわじ感染と免疫国際フォーラム ○柴田恵子、森泉陽音、尾野本浩司、米山光俊、程久美子、高橋朋子 Regulatory Mechanism Balancing IFN Response and Apoptosis Mediated by an RNA silencing Factor <b>ポスター発表（国際学会）</b>
7	2024年7月31日	東京都立大学セミナー ○高橋朋子 抗ウイルス小分子RNAの分子基盤と核酸医薬への応用 <b>招待講演</b>
8	2024年7月17日	第9回日本核酸医薬学会年会 柴本彩花、木津純陽、○柴田恵子、森泉陽音、金子友香、高橋朋子 ヒト及びマウス肺におけるmiRNA-ウイルスRNA相互作用の情報科学的解析 Bioinformatical analysis of microRNA-viral RNA interaction in human and mouse lung cells <b>ポスター発表</b>

9	2024年7月16日	第9回日本核酸医薬学会年会 ○高橋朋子 siRNAの部位特異的役割とRNAサイレンシング因子の機能解明 令和6年度奨励賞受賞講演
10	2024年6月26-28日	第25回日本RNA学会年会 ○柴田恵子、森泉陽音、尾野本浩司、金子友香、米山光俊、程久美子、高橋朋子 The RNA silencing factor, TRBP, regulates the balance of antiviral response in mammalian cells 口頭発表
11	2024年6月26-28日	第25回日本RNA学会年会 ○内藤祐生、金子友香、小出りえ、Nicholas F. Parrish、高橋朋子 The regulation of persistent Borna disease virus infection by RNA silencing factors in human cells. ポスター発表
12	2024年6月26-28日	第25回日本RNA学会年会 ○酒井萌菜美、尾野本浩司、渡辺妙結、高橋朋子、程久美子、米山光俊 TRBP regulates RLR-mediated antiviral innate immune signal. ポスター発表
13	2024年6月19-21日	日本医学会連合第3回 Rising Star リトリート（日本ウイルス学会推薦） ○高橋朋子 ウイルス感染細胞におけるノンコーディングRNAの機能 ポスター発表
14	2024年6月4日	染色体安定維持研究会 ○高橋朋子 ウイルス感染細胞におけるノンコーディングRNAの機能 招待講演
15	2024年5月28日-6月2日	RNA society meeting 2024 ○東将太、中野悠子、浅野吉政、高橋朋子、尾野本浩司、米山光俊、程久美子 TRBP regulates poly(I:C)-mediated apoptotic pathway by modulating miRNA biogenesis. ポスター発表（国際学会）
16	2024年2月6日	感染症研究グローバルネットワークフォーラム2023 ○尾野本浩司、酒井萌菜美、渡辺妙結、高橋朋子、程久美子、米山光俊 TRBP regulates RLR-mediated antiviral innate immune signal. ポスター発表
17	2023年12月8日	第46回日本分子生物学会年会 ○福永津嵩、久保田ひより、井内任志、川崎純菜、浜田道昭、高橋朋子 高速 RNA-RNA 相互作用予測ソフトウェアを活用したウイルス RNA-宿主 lncRNA 間の相互作用解析 招待講演
18	2023年12月8日	第46回日本分子生物学会年会 ○柴田恵子、佐々木泉、高橋朋子 インターフェロンにより誘導される遺伝子と microRNA の抗ウイルス生体防御ネットワーク 招待講演

19	2023年12月6-8日	第46回日本分子生物学会年会 ○東 将太, 中野 悠子, 浅野 吉政, <b>高橋朋子</b> , 尾野本 浩司, 米山 光俊, 程 久美子 Differential roles of TRBP in multiple steps of antiviral response. <b>ポスター発表</b>
20	2023年11月25日	日本核酸医薬学会生物セッションサテライトシンポジウム ○ <b>高橋朋子</b> microRNAによるウイルス応答制御 <b>招待講演</b>
21	2023年11月10日	産学官連携協議会第24回テクノカフェ ○ <b>高橋朋子</b> ウイルス感染と遺伝子の働き <b>招待講演</b>
22	2023年7月5-7日	第24回日本RNA学会年会 ○東 将太, 中野 悠子, 浅野 吉政, <b>高橋朋子</b> , 尾野本 浩司, 米山 光俊, 程 久美子 TRBP regulates anti-viral response by affecting miRNA biogenesis and OAS-RNase L pathway. <b>ポスター発表</b>
23	2023年6月26-27日	第17回ウイルス学キャンプ in 湯河原 ○森泉陽音, <b>高橋朋子</b> RNAサイレンシング因子TRBPの抗ウイルス免疫応答における機能解析 <b>ポスター発表</b>
24	2023年6月26-27日	第17回ウイルス学キャンプ in 湯河原 ○柴田恵子, <b>高橋朋子</b> ヒト細胞における抗ウイルスmicroRNAの同定とその機能解析 <b>ポスター発表</b>
25	2023年6月16日	広島大学統合生命科学研究科セミナー ○ <b>高橋朋子</b> ヒトゲノムにコードされたmicroRNAによる抗ウイルス免疫 <b>招待講演</b>
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		