

研究助成 2022 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	九州大学・生体防御医学研究所
氏 名	山田 大翔
研 究 テーマ	COVID-19 重症化リスクによる自然免疫破綻機構の解明とその制御方法の探索
<ul style="list-style-type: none"> ● 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） 	
<p>研究の背景</p> <p>COVID-19 やインフルエンザウイルス感染症などの呼吸器ウイルス感染症では、一部の感染者において主に肺炎を引き起こして重症化することが問題となる (<i>Ann. Intern. Med.</i>, M20-3012, 2020)。この重症化のリスク要因として、喫煙やそれが原因とされる慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といった基礎疾患が数多く報告されているが (<i>N Engl J Med.</i>, 382, 1708-1720, 2020 など)、その詳細な分子機構については不明である。</p> <p>本研究実施者はこれまでに、SARS-CoV-2 に対する自然免疫センサーとして RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) を同定し、ウイルスゲノム RNA と結合することでウイルス RNA ポリメラーゼを競合的に阻害する直接的な抗ウイルス作用を持つことを示した (<i>Nat. Immunol.</i>, 22, 820-828, 2021)。興味深いことに、その研究の過程で、COPD 患者由来の気道上皮細胞やタバコ煙抽出物 (cigarette smoke extract; CSE) を処理したヒト肺上皮細胞では、RIG-I 発現量が顕著に低下することを見出し、それに伴って SARS-CoV-2 の複製が増強することを見出した。その結果から、喫煙/COPD による COVID-19 重症化には RIG-I 発現の低下が関与する可能性が高いと考えられた。そこで、「喫煙や COPD」という宿主要因が、RIG-I の発現量を低下させる分子機構について詳細に検討することで、それを利用した形で RIG-I 発現を高めてウイルス感染を制御できる手法を見出すことを目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>CSE による RIG-I 発現量低下実験には、ヒト初代培養肺上皮細胞 (HPAEPiC)、ヒト肺がん上皮細胞株 (A549 細胞) を用い、COPD モデルとしては COPD 患者由来の初代培養気道上皮細胞 (HBEpC-COPD、PBEC-COPD) やその対称として HBEpC、HBEpC 細胞を用いた。ウエスタンブロット、qRT-PCR、siRNA を用いた RNA 干渉法、プラークアッセイ、RIP アッセイ等の分子生物学的手法を用いて解析を実施した。</p> <p>結果の要約</p> <p>喫煙 (タバコ煙) や COPD において、RNA 結合タンパク質 X 依存的に RIG-I mRNA 分解が促進し、発現量が低下することがわかった。そこで、この X を阻害するアンチセンスオリゴ核酸を処理することにより、RIG-I 発現低下を防げることも示した。一方で、これらの喫煙/COPD 細胞では ATRA によって RIG-I 回復させることが可能であることも見出した。これらの知見を組み合わせ、RIG-I mRNA 分解阻害 (アンチセンスオリゴ核酸) と RIG-I 誘導 (ATRA) を同時に処理すると RIG-I 発現量を相乗的に高め、SARS-CoV-2 の複製を効率よく阻害することがわかった。また、今後はこれらの知見の有用性について、実際の個体レベルでのウイルス感染症重症化モデルなどを用いて検討していく必要がある。しかし、マウスの RIG-I mRNA には X 結合配列がなく、実際に COPD モデルマウスでは RIG-I 発現量が認められなかった。そのためヒトの RIG-I mRNA 3'UTR をもつヒト化マウスの作成を行って解析を進めることが、次なる大きな課題として残されている。</p>	

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	九州大学・生体防御医学研究所
氏 名	山田 大翔
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	<u>Yamada T.</u> and Takaoka A. Innate immune recognition against SARS-CoV-2. <i>Inflammation and Regeneration</i> , 43, 7, 2023.
2	Kajihara N., Tanaka Y., Takeuchi R., Kobayashi T., Ataka T., Nakano S., <u>Yamada T.</u> , Takaoka A., Hasegawa Y., Seino K. and Wada H. Augmented interferon regulatory factor 7 axis in whole tumor cell vaccines prevents tumor recurrence by inducing interferon gamma-secreting B cells. <i>Oncoimmunology</i> 12, 2213132, 2023.
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年7月	5 th International Conference on Innate Lymphoid Cells ○Fukui T., Watanabe M., Kojo S., Sumiya E., Yamada T. and Sawa S. 「Two Rorc CNS regions regulate RORgT expression in group3 innate lymphoid cells」
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年冬	日本免疫学会
2		
3		
4		
5		
6		