

201420060A

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

細胞内脂質合成を標的とした抗高病原性ウイルス療法の分子基盤

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

(H25-新興-若手-003)

平成 27 年 3 月

研究代表者 浦田 秀造

(長崎大学熱帯医学研究所)

厚生労働科学研究費補助金

平成 26 年度

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

細胞内脂質合成を標的とした抗高病原性ウイルス療法の分子基盤

(H25-新興-若手-003)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 浦田 秀造

(長崎大学熱帯医学研究所)

目 次

I. 総括研究報告書

細胞内脂質合成を標的とした抗高病原性ウイルス療法の分子基盤 . . . 1

研究代表者：浦田 秀造（長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症学分野）

II. 分担研究報告書

1. 細胞内脂質合成を標的とした抗ルジヨウイルス療法の分子基盤 . . 18

研究分担者：浦田 秀造（長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症学分野）

2. 細胞内脂質合成を標的とした抗デングウイルス療法の分子基盤 . . 25

研究分担者：早坂 大輔（長崎大学熱帯医学研究所 ウイルス学分野）

3. 細胞内脂質合成を標的とした抗クリミア・コンゴ出血熱ウイルス療法の
分子基盤 37

研究分担者：黒崎 陽平（長崎大学熱帯医学研究所 新興感染症学分野）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 46

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

総括研究報告書

細胞内脂質合成を標的とした抗高病原性ウイルス療法の分子基盤

長崎大学熱帯医学研究所 助教 浦田 秀造

研究要旨：本研究は未だに有効なワクチン・抗ウイルス薬がないヒト高病原性ウイルスであるルジョウイルス (アレナウイルス科)、デングウイルス (フラビウイルス科)、及びクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (ブニヤウイルス科)に対して脂質合成において中心的な役割を果たす **S1P/SKI-1** が有効な抗ウイルス薬の標的となり得るか評価するものである。対象ウイルスには感染性ウイルスの使用がバイオセーフティーレベル (BSL)-4 に限定されているルジョウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスが含まれ、本国においてこれらの感染性ウイルスでの評価はできないが、ウイルスタンパク質発現系・モデルウイルスの系を駆使し、分子生物学的解析を進める。最終的には海外 BSL-4 施設にて感染性ウイルスを用いて **S1P/SKI-1** がこれらのウイルスに対して有効な抗ウイルスの標的となり得るか評価する。本年度においては、ルジョウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについてはタンパク質発現系、モデルウイルスの系にて **S1P/SKI-1** が有効な抗ウイルスの標的となり得る結果を得、デングウイルスにおいても感染性ウイルスを用いてデングウイルス全ての血清型に対して **S1P/SKI-1** が有効な抗ウイルスの標的となり得る結果を得た。

研究分担者：

浦田 秀造 (長崎大学熱帯医学研究所)

早坂 大輔 (長崎大学熱帯医学研究所)

黒崎 陽平 (長崎大学熱帯医学研究所)

研究協力者：

内田 玲麻 (長崎大学熱帯医学研究所)

A. 研究目的：人類はこれまでに多くの感染症を克服してきたにも関わらず、近年新たに出現した（新興）感染症または一度は克服したように見えたが再度感染が拡散している（再興）感染症の危険に曝されている。これらの中でもヒトに対して病原性が非常に高く、有効な治療法が開発されていない病原体は感染症法において I 種病原体に分類されており、その感染性病原体（全てウイルス）の使用はバイオセーフティーレベル (BSL)-4 のみ可能である。I 種病原体にはエボラウイルス病の原因であるザイールエボラウイルス (フィロウイルス科)、ラッサ熱の原因であるラッサウイルス (アレナウイルス科)、クリミア・コ

ンゴ出血熱の原因であるクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (ブニヤウイルス科)などが含まれる。これらの他にも致死率は上記のものと比較すれば低いものの、依然人類にとって脅威であり、更に有効な治療法がないウイルス感染症も多く存在する。それらの中でもヒト感染症として最も重要であるものの一つがデング熱である。デング熱の原因となるデングウイルスは熱帯地域を中心に感染域が広く、患者数は年間数千万人とも推定され公衆衛生上大きな問題となっている。特にデングウイルスの血清型の異なる 2 度目の感染は重症化すると考えられており、早急な治療法の確立が求められている。上記ウイルスに対する治療薬開発・同定のためにはそれぞれのウイルスの細胞内複製機構を詳細に理解する必要がある。本研究は 2009 年に新たに同定された高病原性アレナウイルスであるルジョウイルス (浦田)、デングウイルス (早坂)、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (黒崎)とウ

ウイルス科の異なるウイルスを対象に、細胞内脂質合成阻害がウイルス複製に与える影響、特に脂質合成において中心的な役割を果たす **S1P/SKI-1** が有効な抗ウイルス薬の標的となり得るか分子生物学手法にて評価することを目的としている。

各ウイルスの研究目的を記載する前に本研究で焦点としている脂質について記述する。脂質とは生物から単離される水に溶けない物質の総称とされており、**1) 単純脂質 (グリセリド・セラミドなど) 2) 複合脂質 (リン脂質・リポタンパク質・スフィンゴ脂質など) 3) 誘導脂質 (脂肪酸・ステロイド・カロテノイド・コレステロール)** に分類される。

コレステロール合成：コレステロールは、真核生物の生体膜に含まれ、膜の流動性を調節する脂質でありステロイドの一種である。コレステロールは食物 (外部)から摂取されたり、新規に合成されたりする。コレステロールは主に肝臓で合成されるが、その他

腸や副腎皮質・皮膚等でも合成されている。肝臓や腸におけるコレステロール合成の速度は、細胞内のコレステロール濃度に大きく左右される。コレステロール合成は細胞質において、アセトアセチル **CoA** とアセチル **CoA** そして **H₂O** より開始され、メバロン酸他多くの中間体を経て合成される (図1)。その中でも本研究において最も重要である合成反応は **3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル (HMG)-CoA** より **ヒドロキシメチルグルタリル CoA** リダクターゼ (**HMG-CoA** 還元酵素)によって触媒されるメバロン酸合成経路である。

細胞内におけるコレステロール量調節：細胞内のコレステロールは①低密度リポタンパク質 (**LDL**)受容体によりコレステロール含有 **LDL** が取り込まれることにより取り込む方法と②細胞内で直接合成される方法、とがある。細胞内のコレステロール量が不十分だと、**Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP)-1** もしくは

SREBP-2 が通常局在している小胞体からゴルジ体に輸送され、SCAP による第 1 の開裂を受け、引き続きゴルジ体にて S1P/SKI-1 による第 2 の開裂、S2P による第 3 の開裂を受けることで転写因子として機能することでコレステロール/脂質合成を促進させる。一方で細胞内コレステロール量が十分である場合、SREBP-1 および-2 は小胞体に留まることでコレステロール合成を抑制する (図 2)。

S1P/SKI-1 によるコレステロール量調節 : S1P/SKI-1 はセリンプロテアーゼの 1 種である。S1P/SKI-1 はゴルジ体において SREBP-1 及び SREBP-2 を開裂する。SREBP-1, -2 は S1P/SKI-1 による開裂後 S2P による開裂を受け、それぞれの開裂断片は転写因子として核内に輸送される。開裂断片は Sterol Regulatory Element (SRE)配列に結合し、HMG-CoA 合成酵素、ファルネシルピロリン酸合成酵素、スクアレン合成酵素、そして SREBP 自身の転写を促進する (図 1

及び図 2)。SREBP-1 の断片由来の転写因子は主に脂肪酸代謝関連遺伝子及びトリグリセリド (TG)合成関連脂質を、SREBP-2 の断片由来の転写因子は主にコレステロール合成関連遺伝子の転写を促進する。つまり S1P/SKI-1 は脂質・コレステロール合成を促進する役割がある。

以上の背景を踏まえ、そしてこれまでの研究報告を元として、以下に各研究課題の目的を詳細に記述する。

1. ルジョウイルス (アレナウイルス科): ルジョウイルスは 2009 年に同定された新型アレナウイルスであるが、現在までに 5 人の感染が確認されており、その内 4 人が死亡している。この報告以降、感染の事例はなく、自然宿主も同定されていない。遺伝学的な解析から、ルジョウイルスはこれまでに報告されてきたアレナウイルス科とは性質が大きく異なると考えられている。しかし、その表面糖タンパク質 GPC のアミノ酸配列によると宿

主 S1P/SKI-1 の開裂認識配列を保有し、申請者が以前に報告したラッサウイルス GPC の開裂阻害による抗ラッサウイルス戦略 (Urata et al. J. Virol. 2011)と同じ戦略がこの新型アレナウイルスにも適応できるか検討する。

2. デングウイルス (フラビウイルス科): デングウイルスは血清型により 1-4 型に分類される。デングウイルス感染によるデング熱に対する有効なワクチン及び抗ウイルス薬はない。また、血清型の異なるデングウイルスへの 2 度目の感染は抗体依存性増強効果による重篤な症状を引き起こすことも知られている。これまでにデングウイルスの細胞内増殖において脂質滴 (油滴または Lipid Droplet (LD))が重要な役割を果たすことが報告されている。一方で、デングウイルスと同じフラビウイルス科に属する C 型肝炎ウイルス (HCV)もその細胞内増殖において LD が重要であることが報告されており、更には S1P/SKI-1 阻害による LD 産生阻害が有効な抗

HCV 戦略となることも報告されている。このことより、代表者 (浦田)・分担者 (早坂)・及び協力者 (内田)はデングウイルス増殖に対して S1P/SKI-1 阻害が有効な抗ウイルス戦略となり得るか検討することを本研究における主目的とした。

3. クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (ブニヤウイルス科): クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (CCHFV) は 3 分節マイナス鎖 RNA ゲノムを保有する。感染地域はアフリカ・中東・アジアと広く有効な抗ウイルス療法はない。本ウイルスの細胞内増殖機構は未だ不明な点が多いが、S1P/SKI-1 による表面糖タンパク質 G の開裂が感染性ウイルスの産生に必須であることが示されている。この報告を受けて、CCHFV G の S1P/SKI-1 による開裂が有効な抗ウイルス戦略となり得るか検討することが目的である。

B. 研究方法 : 1) ルジョウイルス (ア

レナウイルス科)

感染性ルジヨウイルスは **BSL-4** のみ使用可能であることから本年度は昨年度に引き続きウイルス様粒子産生に必要なルジヨウイルス **Z** 及び表面糖タンパク質 **GPC** の発現プラスミドを使用し、解析に用いた。**Z** の粒子産生効率比較のため、ラッサウイルス **Z** 及びフニンウイルス **Z** 発現プラスミドを使用した。全ての **Z** 発現プラスミドは **Z** の **C** 末端に **FLAG** タグが付加されている。**GPC** の細胞膜表面までの輸送の解析においては **Cell Surface protein isolation kit (Pierce, #89881)** を使用した。**293T** 細胞にルジヨウイルス **GPC** または変異体を発現させ、細胞表面発現タンパク質をビオチン化し、その後アビジンを用いてビオチン化されたタンパク質のみを回収した。調製したサンプルを **SDS-PAGE** で展開後、ウェスタン・ブロット法にてタンパク質の発現を確認した。

2) デングウイルス (フラビウイル

ス科)

ウイルス感染実験

DENV1 strain Hawaii、**DENV2 strain 16681**、**DENV3 strain SLMC50**、または **DENV4 strain SLMC318** を感染実験に用いた。感染細胞は霊長類由来細胞として、**HeLa**、**HEK-293**、**Hep G2**、**Vero E6**、および **LLC-MK2** を用いた。全ての実験において、**PF-429242** は **DENV** 感染と同時に適用した。それぞれの感染細胞から、感染 **72** または **96** 時間後、細胞上清を回収し、ウイルス力価測定用サンプルとした。

ウイルス力価測定

培養上清中のウイルス **10** 倍段階希釈したウイルスを用い、**C6/36 E2** 細胞を用いたフォーカス形成試験により、ウイルス力価を測定した

感染細胞中のウイルス **RNA** は **DENV2** のコードする非構造蛋白 (**NS5**) 領域をターゲットとした **Real-time RT-PCR** により定量した。

細胞内コレステロール定量

感染 **24**、**48**、および **72** 時間後、細

胞を PBS(-)により一回洗浄し、1% polyoxyethylene (10) octylphenyl ether (Triton X-100) に溶解したものをコレステロール測定用サンプルとした。コレステロールの定量には、Amplex Red Cholesterol Assay kit (Invitrogen)を用いた。

細胞内脂質滴 (LD)定量

感染24、48、および72時間後、4% Paraformaldehydeにより細胞を固定、4,4-Difluoro-1,3,5,7,8-Pentamethyl-4-Bora-3a,4a-Diaza-s-Indacene (BODIPY 493/503)(Molecular Probes)にてLDの染色を行った。また、染色されたLDの蛍光強度の定量には、ARVO MX /Light 1420 Multilabel / Luminescence counter (Perkin Elmer)を用いた (Ex: 485 nm、Em: 515 nm)。

細胞外脂質の適用によるDENV2感染の回復実験

PF-429242により減少した細胞内脂質を補うべく、コレステロール (Lifetechnologies) またはオレイン酸 (Sigma) を培地に添加し、DENV2

感染の回復性を評価した。なお、細胞外脂質はPF-429242適用と同時に加えた。DENV2感染72時間後に培養上清を回収し、ウイルス力価測定用のサンプルとした。

3) クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (ブニヤウイルス科)

プラスミド

CCHFV G の S1P/SKI-1 による開裂反応の評価用に構築した G 変異体 G803 が S1P/SKI-1 特異的に開裂を受けるか確かめるため、S1P/SKI-1 開裂部位 RRLL の 516 番目のアルギニンをイソロイシンに置換した変異体 (IRLL) G803/R516I の発現プラスミドを作製した。G の C 末端には V5 タグが付加されている。

PF-429242によるCCHFV G開裂反応阻害

ヒト腎由来 293T 細胞またはチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞およびその S1P/SKI-1 欠損株 (SRD12B)、細胞内プロテアーゼ furin 欠損株 (F11) に G 変異体発現プ

ラスミドを導入した。293T 細胞においては、遺伝子導入 6 時間後に PF-429242 を添加した。遺伝子導入 48 時間後に細胞溶解液を回収し、細胞内で生成された Gn を抗 V5 タグ抗体を用いたウェスタン・ブロット法にて検出した。

PF-429242 による HAZV 増殖への影響

ヒト副腎皮質由来 SW13 細胞に HAZV を moi=0.01 で感染させ、DMSO をコントロールとし、終濃度 0.1-100 μ M の PF-429242 存在下で感染細胞を培養し、感染後 48 時間後の培養上清中のウイルス力価を SW13 細胞によるプラークアッセイ法にて定量した。

細胞毒性試験

PF-429242 の SW13 細胞に対する毒性を評価するため、PF-429242 添加時の細胞内 ATP の定量を行った。0.3-100 μ M の PF-429242 を含む培養上清にて SW13 細胞を培養し、薬剤適用 4 2 時間後、CellTiter-Glo Luminescent

Cell Viability Assay(Promega)にてプロトコールに従い細胞内 ATP 量をミノメータにて定量し、生存率を算出した。

C. 研究結果：1) ルジヨウイルス (アレナウイルス科)

ルジヨウイルス Z はラッサウイルス、フニンウイルス Z と比較してその粒子産生効率が著しく低かった。また、ルジヨウイルス GPC 野生型、S1P/SKI-1 開裂部位変異体 (AAAA、RRRR)ともに、細胞表面膜まで輸送された。

2) デングウイルス (フラビウイルス科)

PF-429242 は全血清型の DENV 感染を抑制し、種々の細胞において DENV2 感染を抑制する

PF-429242は30 μ Mの濃度において、全ての血清型のDENVを有意に抑制した。また、HeLa細胞以外でも、HEK-293、Hep G2、およびLLC-MK2細胞でDENV2の感染を有意に抑制し

た。

PF-429242はHeLa細胞において、DENV感染細胞、非感染細胞ともに細胞内脂質量を低下させる

これまで、PF-429242によるコレステロール合成阻害はHuh-7やHep G2で確認されている。今回の実験では、HeLa細胞においてもPF-429242が時間依存的に細胞内コレステロールを減少させる事がわかった。また、このコレステロール阻害はDENV2感染細胞、非感染細胞ともに認められた。一方、細胞内LD量も感染細胞、非感染細胞ともにPF-429242の適用により減少した。

細胞外からのコレステロール補充でDENVの感染は回復しない

PF-429242適用により細胞内コレステロールが有意に減少していたことから、コレステロールを細胞外から補うことでDENV感染が回復する可能性を検証した。500 µg/mlのコレステロール添加により、細胞内のコレステロール量は95.3%まで回復した。一方、

この状態まで細胞内コレステロール量が回復した場合においても、DENV感染の回復は見られなかった。

細胞外からの脂肪酸補充でDENVの感染は回復しない

コレステロール同様、細胞内のLD量もPF-429242により有意に減少していたため、脂肪酸の一種であるオレイン酸を用い、細胞内LDの回復を試みた。その結果、20 µMのオレイン酸の適用により、細胞内LDは107.5%まで回復した。この状態において、上清中ウイルス力価はオレイン酸非添加のものに比べ、わずかに回復したが(1.91倍)、未だ有意なウイルス抑制効果が確認された。

3) クリミア・コンゴ出血熱ウイルス(ブニヤウイルス科)

HAZVはコントロールのDMSO処理と比較し、PF-429242存在下では濃度依存的にウイルス力価が減少し、終濃度1µMで約2 log、10µMでは約4 logウイルス増殖が低下した。この

PF-429242 濃度において SW13 細胞に顕著な細胞生存率の低下がないことを確認した。

G803 変異体が S1P/SKI-1 による開裂を受けるか確かめるため、S1P/SKI-1 欠損 CHO-K1 細胞株 SRD12B を用いて調べた。CHO-K1 細胞および furin 欠損 CHO-K1 細胞株 F11 では Gn の生成が検出されたが、SRD12B 細胞では検出されなかった。また、293T 細胞において S1P/SKI-1 の開裂部位の変異体 G803/R571I では Gn が生成されなかった。このことから、G の開裂反応評価系として用いる変異体 G803 は野生型同様 S1P/SKI-1 認識部位で開裂を受けることが確認された。そこで、この系を用い、PF-429242 による開裂阻害を 293T 細胞にて調べたところ、PF-429242 の濃度依存的に Gn の生成が抑制された。このことから、PF-429242 は CCHFV G の開裂反応を阻害することが明らかになった。

考察:ルジョウウイルスにおいて Z によるウイルス様粒子産生効率がラッサウイルスやフニンウイルスと比較して著しく低いことが観察された。それぞれの Z の配列を比較すると、全ての Z が粒子産生に重要な役割を果たす PT/SAP 配列を保有すること分かった。この PT/SAP 配列がルジョウウイルス Z による粒子産生に必須であることは昨年度に報告した。それぞれアミノ酸レベルで差があるものの、中央部に RING ドメイン (Zinc-finger ドメイン) を保有することは一致している。このウイルス様粒子産生効率の違いは何に由来するかを検討する必要がある。または、本研究では昨年度 S1P/SKI-1 阻害が GPC の開裂を阻害することを示し、この開裂阻害が、GP の粒子への取り込みを阻害することを示した。本年度において、GPC の開裂が細胞表面膜までの輸送には関与しないことを明らかとした。つまりルジョウウイルスにおいて S1P/SKI-1 阻害は粒子産生そのものではなく、感

染性粒子産生、つまり、GPC の粒子内への取り込みを抑制するものと考えられる。開裂しないルジヨウイルス GPC は細胞膜までは輸送されることから、ウイルス粒子内への取り込みは開裂による構造変化等が必要であることが考えられる。

CCHFV のモデルとして用いた HAZV は、CCHFV と同じく S1P/SKI-1 認識配列 RRLL を持つ。HAZV は PF-429242 によってウイルス増殖が阻害されたこと、PF-429242 による CCHFV G の開裂阻害とそれによる Gn の生成阻害を観察したことから、S1P/SKI-I による開裂とそれによる Gn の生成が CCHFV および HAZV に共通する重要な増殖機構であり、更にそれを標的とした薬剤が抗ウイルス剤として有用であることを示唆する。実際に CCHFV の感染性ウイルスを用いて PF-429242 による抗ウイルス効果の実証が必要である。

PF-429242 は培養細胞レベルで HAZV の増殖を顕著に抑制し、抗ウイル

ス剤としての応用が期待される成績を得た。IFN 欠損マウスが CCHFV および HAZV の感染動物モデルとして有用であることが報告されている。マウスモデルにて、HAZV に対する *in vivo* での PF-429242 の効果を検討し、抗ウイルス剤としての有用性を検証することを予定している。

デングウイルスにおいては昨年度の結果に加え、今回我々は PF-429242 が全ての血清型の DENV に抑制効果をもつことを明らかにした。また、Vero E6 細胞を除く 4 種の霊長類由来細胞において、DENV2 の有意な抑制効果が確認された。これは薬剤のウイルス抑制効果が広範的であることを示すものであり、DENV のみならず、黄熱ウイルスやウエストナイルウイルス等、未だ有効な抗ウイルス薬の開発されていないフラビウイルス属のウイルス感染への応用可能性を示唆する。

本研究では、すでに実験動物モデルに應用されている脂質合成阻害剤を対象とするため、今後、同様の手法を

用いれば、より低コストでの抗 DENV 薬の開発が可能になると期待される。

D. 結論

ルジョウイルス Z による VLP 産生効率はラッサウイルスやフニンウイルスといった他のアレナウイルス科の Z のものと比較すると低いことが明らかとなった。また、ルジョウイルス GPC のウイルス粒子産生部位である細胞表面膜までの輸送には GPC の開裂は関与しないことが明らかとなった。

CCHFV G 変異体による S1P/SKI-1 開裂反応の評価系を用い、PF-429242 が CCHFV の開裂反応を阻害することを明らかにした。PF-429242 はヒト培養細胞において HAZV の増殖を顕著に抑制した。

DENV においては、は全ての血清型の DENV に対し、脂質合成阻害薬である PF-429242 が有効である結果が得られた。一方でその抑制メカニズムについては明らかとなっていない。今後

は、細胞内脂質量に非依存的な DENV 感染抑制メカニズムに焦点を当て、さらなる解析を進めていくことで、より効果的な薬剤投与方法の開発に繋がると期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1. Uchida L., Espada-Murao L.A., Takamatsu Y., Okamoto K., Hayasaka D., Yu F., Nabeshima T., Buerano C.C., Morita K.: The dengue virus conceals double-stranded RNA in the intracellular membrane to escape from an interferon response. *Sci. Rep.* 4:7395, 2014
2. Tun M.M., Aoki K., Senba M., Buerano C.C., Shirai K., Suzuki R., Morita K., Hayasaka D.: Protective role of TNF- α , IL-10 and IL-2 in mice

infected with the Oshima strain of Tick-borne encephalitis virus. *Sci. Rep.* 4:5344, 2014.

3. Aoki K., Shimada S., Simantini D.S., Tun M.M., Buerano C.C., Morita K., Hayasaka D.: Type-I interferon response affects an inoculation dose-independent mortality in mice following Japanese encephalitis virus infection. *Virology* 11:105, 2014.

学会発表

1. 浦田 秀造、安田 二郎、ルジョウイルス Z 及び GPC による粒子形成・出芽解析、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜 (2014, 11)

2. 内田玲麻、Espada-Murao Lyre Anni、早坂大輔、森田公一 : Double stranded-RNA concealing による Dengue ウイルスの I 型 IFN 誘導回避機構 : 第 49 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、山口 (2014, 5)

3. Leo Uchida, Lyre Anni Espada-Murao, Yuki Takamatsu Y,

Kenta Okamoto, Daisuke Hayasaka, Fuxun Yu, Takeshi Nabeshima, Corazon C. Buerano, Kouichi Morita : Dengue virus conceals double-stranded RNA in intracellular membrane to escape from interferon response : The 13 th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara、Nara (2014.9)

4. 内田玲麻、Espada-Murao Lyre Anni、高松由基、岡本健太、早坂大輔、余福勲、鍋島武、森田公一 : Double stranded-RNA concealing による Dengue ウイルスの I 型 IFN 誘導回避機構 : 第 157 回日本獣医学会学術集会、札幌 (2014,9)

5. 内田玲麻、浦田秀造、高松由基、森田公一、早坂大輔 : 脂質合成阻害薬によるヒト培養細胞における Dengue ウイルス感染抑制 : 第 21 回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会、横浜 (2014, 11)

6. 内田玲麻、浦田秀造、高松由基、森田公一、早坂大輔 : 脂質合成阻

害薬によるヒト培養細胞におけるデ
ングウイルス感染抑制：第 62 回日本
ウイルス学会学術集会、横浜 (2014,
11)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

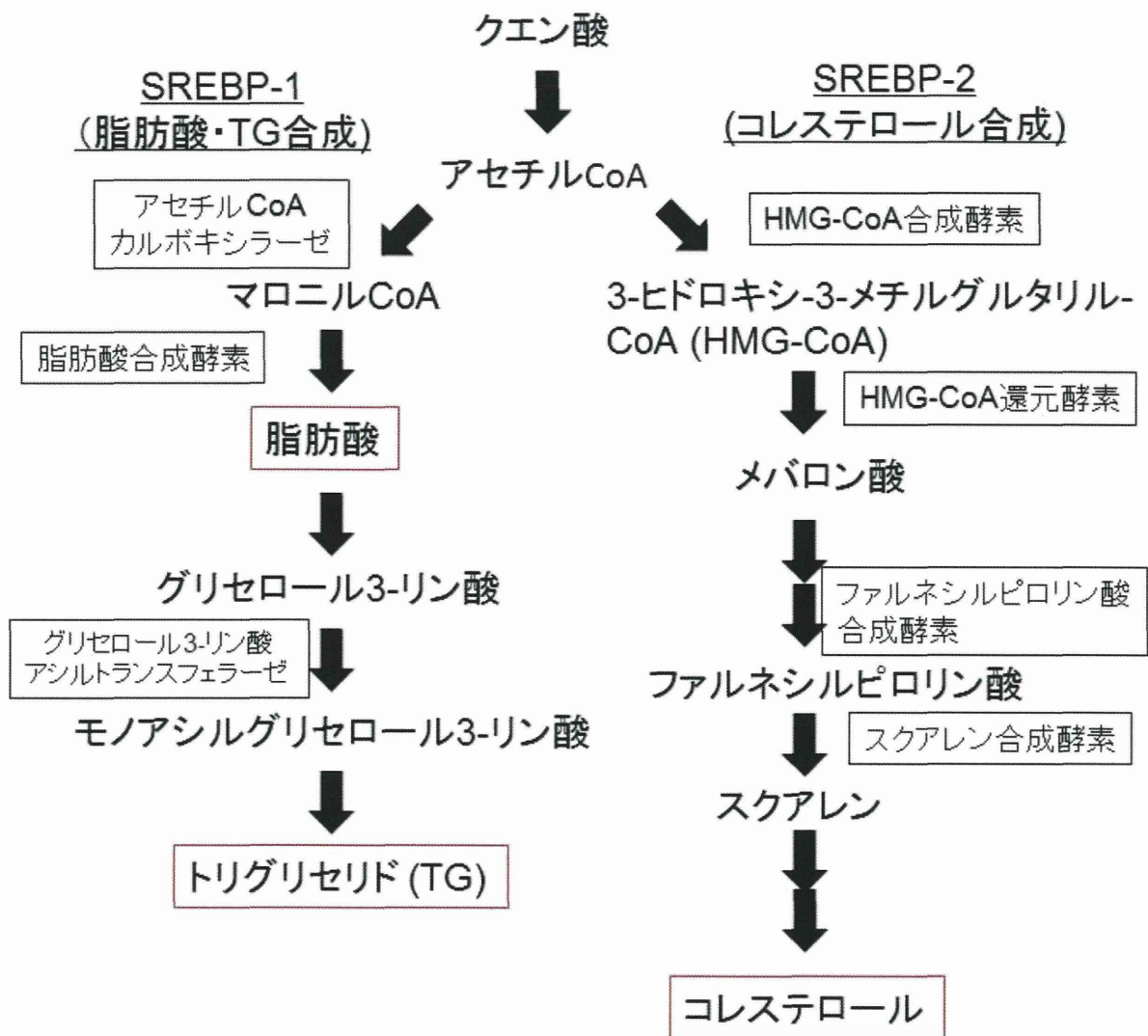


図1 SREBP-1, -2が転写因子として遺伝子調節を行う標的酵素群

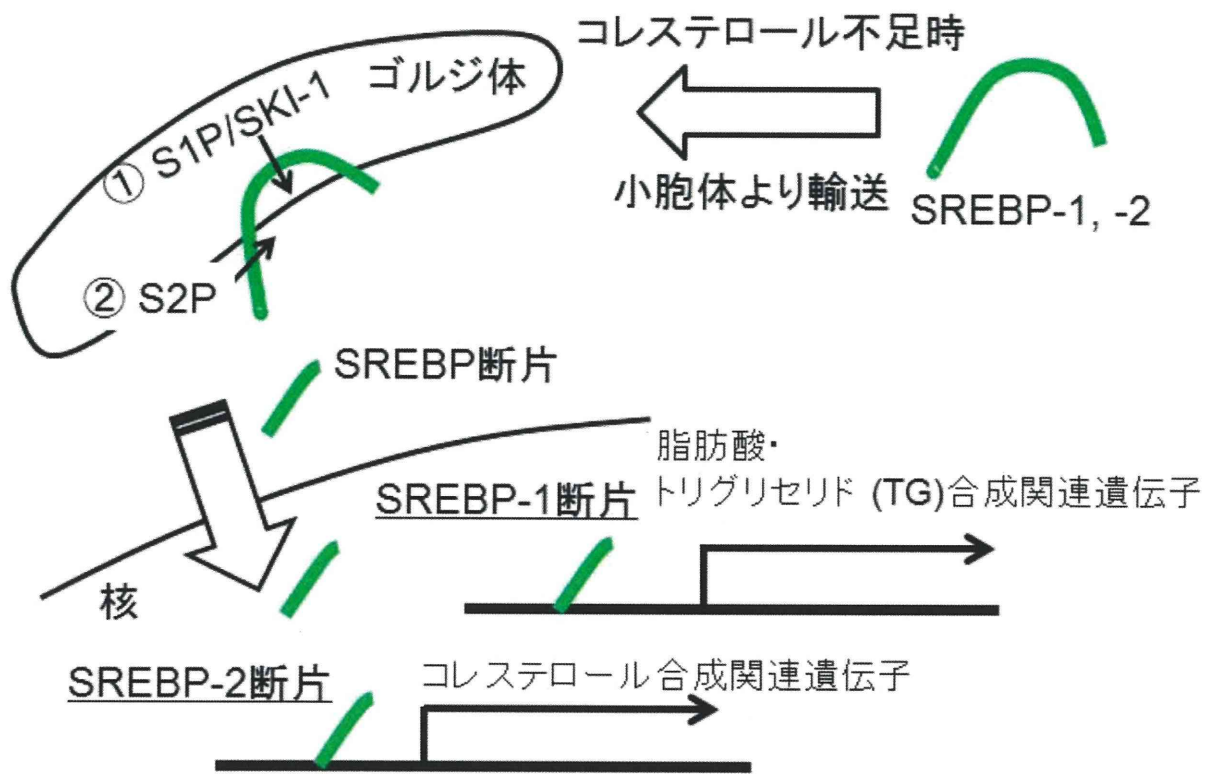


図2 S1P/SKI-1がSREBP-1, -2を介して脂質合成を調節する仕組み