

提出日：平成 30 年 5 月 18 日

平成 29 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	インフルエンザに続発する細菌感染症の重症化に寄与する宿主・細菌タンパク質の結晶構造解析		
研究代表者	氏名	住友 倫子	
	所属機関名・部局名	大阪大学 大学院歯学研究科	
	職名	講師	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	鈴木 守		
<p>A 型インフルエンザウイルス (IAV) による主な死因の一つは、化膿レンサ球菌や肺炎球菌による細菌性肺炎の合併である。IAV の先行感染による細菌感染への感受性亢進はこれまでに報告されてきた。しかし、重複感染の初期段階における詳細な病態形成機構は不明である。</p> <p>我々は、小胞体に局在する分子シャペロンである Glycoprotein 96 (GP96) が IAV 感染に伴い、ストレスタンパク質として肺胞上皮細胞表層へ誘導されること、二次的に感染させた化膿レンサ球菌は表在化した GP96 発現部位に局在することを見出した。本研究では、ウイルス感染に伴い表在化する宿主分子と細菌の表層タンパク質の相互作用に着目し、その立体構造を基盤にした新たな予防法および治療法の開発に繋がる情報を得ることを目的とした。</p> <p>ヒト肺胞上皮細胞株に IAV A/FM/1/47 株 (H1N1) を感染させ、感染により発現量に変化する分子群を質量分析により同定した。その結果、小胞体に局在する分子シャペロンである GP96 が IAV 感染に伴い、ストレスタンパク質として細胞表層へ誘導されることを確認した。そこで、IAV 感染細胞に化膿レンサ球菌 NIH35 株 (M28) を感染させ、感染 2 時間後における菌体付着量を検討した。IAV 感染細胞への菌体付着量はウイルス非感染細胞と比較して有意に増加したが、GP96 阻害剤の添加により非感染細胞への付着量と同等レベルまで減少した。また、化膿レンサ球菌と GP96 細胞外ドメインとの相互作用には、菌体表層タンパクである PrtF2 の N 末端領域が重要であることを明らかにした。そこで、PrtF2 について、大量培養、精製および結晶化スクリーニングを行い、解像度 12.0Å のタンパク質の結晶を得た。</p> <p>以上の結果から、IAV 感染により上皮アピカル部位に表出する GP96 は、化膿レンサ球菌の表層タンパク質に対する宿主レセプターとして機能することにより、菌体付着を亢進させることが示唆された。今後は、PrtF2 タンパク質の結晶化条件を精密化し、凍結条件を検討することで分解能の向上を目指す予定である。</p>			