

ブルータングウイルスの粒子形成に関わる因子の探索

研究期間：2011～2018年

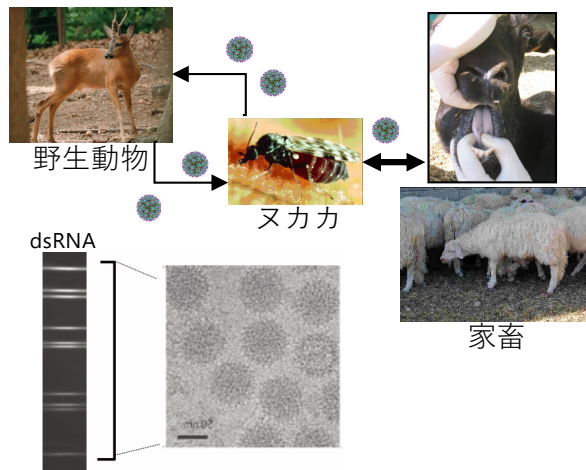
研究背景・目的

ブルータングウイルス (Bluetongue virus, BTV) とは？

- セドレオウイルス科オルビウイルス属に属する
- 10分節の二本鎖RNA (dsRNA) をゲノムとしてもつ
- 7種類のタンパク質からウイルス粒子が構成される
- 吸血昆虫であるヌカカによって伝播される
- 牛、羊、山羊などの反芻動物に**ブルータング病** (致死率～70%) を引き起こす

ブルータング病とは？

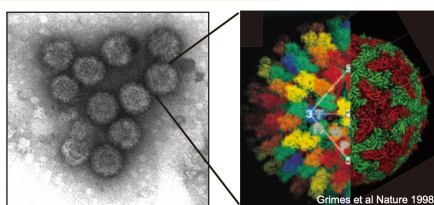
- 家畜伝染病予防法における届出伝染病に指定されている
- 著しいチアノーゼによって、舌が青く見える
- 日本では、1974年に九州で初発、その後1990年代に北関東、2005年には福島県で発生している
- 予防としてワクチン接種があるが、**抗ウイルス薬などの根本的な治療法はなく対症療法のみ**である。



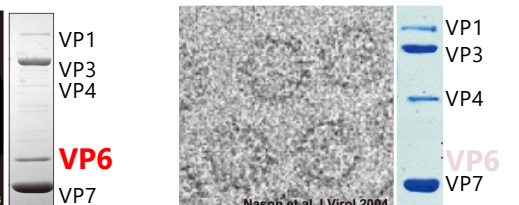
治療法開発に向けて.....
BTVの粒子形成機構を明らかにする

実験概要

謎の構造タンパク質VP6に着目する



ウイルス粒子のコア構造を構成するにもかかわらず、粒子内の位置が不明

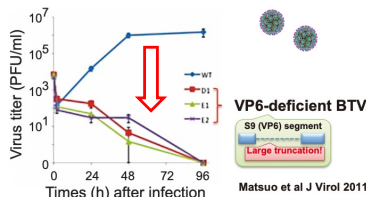


人工的に形成したゲノムを持たないコアにはVP6が存在しない

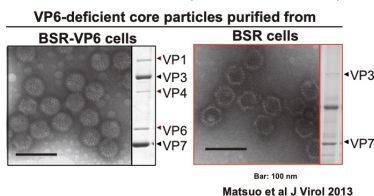
- VP6の構造解析
- VP6が結合するタンパク質の探索
- 各タンパク質との結合部位の探索
- 変異VP6の機能解析
- VP6変異BTVの作出と性状解析

結果と考察

1. VP6欠損BTVは増えない

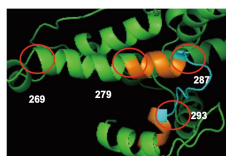
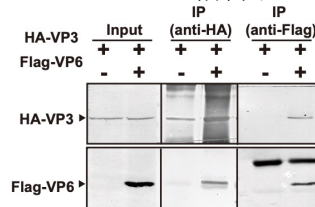


2. VP6欠損BTV粒子は中空粒子



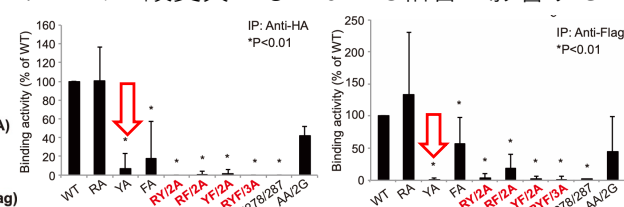
VP6を欠失させるとゲノム、VP1、VP4の取り込みに失敗する
→VP6は粒子形成に重要

3. VP6はVP3と結合する



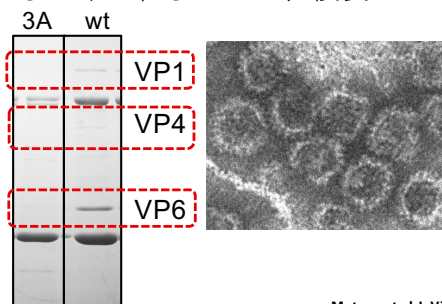
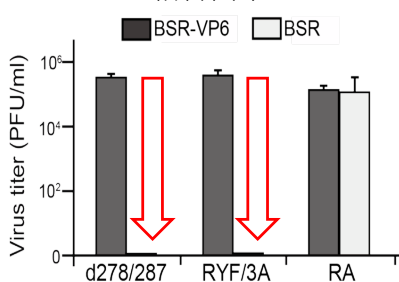
NMR model No. 13 (BTV d2VP6, Matsuo et al BBRC 2015)

4. 1アミノ酸変異でもVP6-VP3結合に影響する



VP6は279-287aaの領域でVP3と結合し、中でも285番目のチロシン (Y) 286番目のフェニルアラニン (F) が結合に重要である

5. VP6がVP3と結合出来ないとBTV粒子は中空粒子になり、複製できない



Matsuo et al J. Virol 2018

結論：粒子形成にはVP3とVP6の結合が必須である

発表論文

1. Matsuo E, Yamazaki K, Tsuruta H and Roy P. "Interaction between a Unique Minor Protein and a Major Capsid Protein of Bluetongue Virus Controls Virus Infectivity", J. Virol, 2018, e01784-17.
2. Matsuo E, Saeki K, Roy P and Kawano J. "Development of reverse genetics for Ibaraki virus to produce viable VP6-tagged IBAV" FEBS Open Bio, 2015, 445-53.
3. Matsuo E. "Reverse genetics systems for orbiviruses reveal the essential mechanisms in their replication (Review)", Uirusu. 2014, 203-12.
4. Matsuo E, Leon E, Matthews SJ and Roy P. "Structure based modification of Bluetongue virus helicase protein VP6 to produce a viable VP6-truncated BTV ", Biochem Biophys Res Commun, 2014, 603-8.
5. Matsuo E and Roy P. "Minimum requirements for bluetongue virus primary replication in vivo", J. Virol, 2013, 882-9.
6. Matsuo E, Celma CC, Boyce M, Viarouge C, Sailleau C, Dubois E, Bréard E, Thiéry R, Zientara S, and Roy P. "Generation of replication-defective virus-based vaccines that confer full protection in sheep against virulent bluetongue virus challenge ", J. Virol, 2011, 10213-21.

他4報

学会発表

1. Matsuo E, Omori H, Saeki K. and Kawano J. "Visualization of Epizootic hemorrhagic Disease Virus Entry and Protein Synthesis" 第66回日本ウイルス学会学術集会
2. Matsuo E, Hamaji M, Omori H, Tsuji H, Saito A, Roy P, Saeki K, Kobayashi T and Kawano J. "Further analysis of Ibaraki virus VP6 to produce fluorescence-labeled orbiviruses" 13th International dsRNA Virus Symposium
3. Matsuo E, Yamazaki K, Tsuruta H and Roy P. "Interaction between a Unique Minor Protein and a Major Capsid Protein of Bluetongue Virus Controls Virus Infectivity", Ninth International Virus Assembly Symposium
4. Matsuo E, Saeki K, Kawano J and Roy P. "オルビウイルス構造タンパク質VP6の細胞内局在と genome packaging機能に関する研究"第70回細菌学会関西支部総会
5. Matsuo E, Saeki K, Kawano J and Roy P. "Biological roles of a loop region of orbivirus VP6 in virus replication"第65回日本ウイルス学会学術集会

他39件

特許

なし

共同研究先

London School of Hygiene & Tropical Medicine, 大阪大学微生物病研究所 他