

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	次世代解析技術を駆使した生体内におけるウイルス複製メカニズムの網羅的解析		
研究テーマ (英文)	Investigation of the virus replication dynamics in vivo through next-generation sequencing		
研究期間	2019年～2020年		研究機関名 東京大学
研究代表者	氏名	(漢字)	佐藤 佳
		(カタカナ)	サトウ ケイ
		(英文)	Kei Sato
	所属機関・職名	東京大学医科学研究所・准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	伊東 潤平
		(カタカナ)	イトウ ジュンペイ
		(英文)	Jumpei Ito
	所属機関・職名	東京大学医科学研究所・特任助教	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)は、後天性免疫不全症候群(エイズ)の原因ウイルスです。抗レトロウイルス薬多剤併用療法が確立された現在、エイズは不治の病ではなくなりました。しかし、現在においても、エイズを根治する療法はいまだ確立されていません。その原因は、感染細胞の一部でHIV-1プロウイルス(逆転写されたHIV-1のDNA)がヒトのゲノムに組み込まれ、ウイルス産生をしない「潜伏感染」の状態を保持するためであると考えられています。

どのような感染細胞が潜伏感染化するかについては未解明な点が多く、感染細胞の特徴のさらなる解明が求められています。しかし、HIV-1感染細胞を特異的に検出することはきわめて困難であるため、感染者検体からHIV-1感染細胞のみを検出して分離することはきわめて困難でした。

そこで本研究では、HIV-1にGFP遺伝子を組込んだウイルス(HIV1-GFP)を用い、このウイルスを感染させたヒト化マウス感染動物モデルを作出しました。これにより、蛍光タンパク質であるGFPを指標として、生体内におけるHIV-1感染細胞の検出と、その高純度な分離が可能となりました。

本研究では、ヒト化マウスモデルを用いたHIV-1感染細胞のマルチオミクス解析によって、既存の手法では解析がきわめて困難な、生体内における「真の」HIV-1感染細胞の特徴を多角的に描き出すことに成功しました。また、本研究で用いた研究手法(マルチオミクス解析)は、きわめて汎用的であり、さまざまなシーケンスデータに適用可能であることから、あらゆるウイルス研究への応用が可能です。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Multiomics investigation revealing the characteristics of HIV-1-infected cells in vivo				
	著者名	Aso, Nagaoka, Kawakami et al.	雑誌名	Cell Reports		
	ページ	107887	発行年	2020年	巻号	32(2)
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

For establishing cure strategies for HIV-1 infections, it is important to elucidate the details of characteristics and heterogeneity of HIV-1-infected cells in vivo. To investigate multiple features of HIV-1-producing cells in vivo, we used a hematopoietic-stem-cell transplanted humanized mice infected with GFP-coding replication-competent HIV-1 and performed multi-omics analysis. Genome-wide HIV-1 integration-site analysis reveals that productive HIV-1 infection preferentially occur in cells with viral integration into transcriptionally active genomic regions. Bulk transcriptome analysis reveals that high level expression of viral mRNA in HIV-1-infected cells. Single-cell transcriptome analysis shows the heterogeneity of HIV-1-infected cells, including cells with high expression of CXCL13 and cells with low expression of interferon-stimulated genes. These two sub-population can contribute to efficient viral spread in vivo. Our findings describe multiple features of HIV-1-producing cells in vivo, which would provide clues for the establishment of an HIV-1 cure strategy.

共同研究者	氏名	(漢字)	小柳 義夫	
		(カタカナ)	コヤナギ ヨシオ	
		(英文)	Yoshio Koyanagi	
	所属機関・職名		京都大学ウイルス・再生医科学研究所・教授	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				