

令和元年 6 月 18 日	氏名： 佐野拓哉
【Journal】 <i>Nat. commun.</i> 2019. 10. 1655	
【Title】 Molecular dissection of box jellyfish venom cytotoxicity highlights an effective venom antidote	
【Affiliation & Authors】 The Dr. John and Anne Chong Lab for Functional Genomics Man-Tat Lau, John Manion , Jamie B. Littlebo, Lisa Oyston, Thang M. Khuong, Qiao-Ping Wang, David T. Nguyen, Daniel Hesselson , Jamie E. Seymour. G. Gregory Neely	
【Abstract】 オーストラリアウンバチクラゲ <i>Chironex flacki</i> は非常に強力な毒を有している。その毒の激しい暴露に合うと、数分以内に毒素注入部位は壊死、激痛に見舞われ、最悪の場合、死を引き起こす。しかしながら、その作用機序は解明されていない。本論文では、ゲノムスケールの lenti-CRISPR 突然変異誘発を用いて、毒素誘導性細胞死に必要な宿主成分をスクリーニングし、クラゲ毒誘発性細胞死経路の作用機序を解析した。CRIPR-Cas9 の技術によって作成された、種々の遺伝子ノックアウト HAP1 細胞で、クラゲ毒耐性株をスクリーニングした。その結果、毒性に必要とされる一つの宿主因子として、末梢膜タンパク質 ATP2B1、カルシウム輸送 ATPase を同定した。また、gene ontology 解析によってヒットした遺伝子を統計分析した結果、スフィンゴ脂質生合成経路やコレステロールの生合成経路が関与している可能性が示唆された。そこで、スフィンゴミエリンやコレステロールの生合成に関与する遺伝子をノックアウトした細胞でクラゲ毒の毒性を評価した結果、その全ての細胞株は優位に耐性を示した。そこで、細胞膜からコレステロールを除去するメチルβ-シクロデキストリン (MβCD) または 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPβCD) で処理した細胞はクラゲ毒に対して濃度依存的な耐性を示した。また、マウスでのクラゲ毒曝露後 15 分後にこれらの化合物を添加した際も、マウスの組織壊死および疼痛を抑制した。これらの結果は、クラゲ毒の作用機序の考察、また標的分子の探索において全ゲノムでの CRISPR スクリーニングが有用であることを示した。また、今回のクラゲ毒成分は様々な作用点を有していることから、解毒剤開発に向けて今後さらなる研究の進展が期待される。	