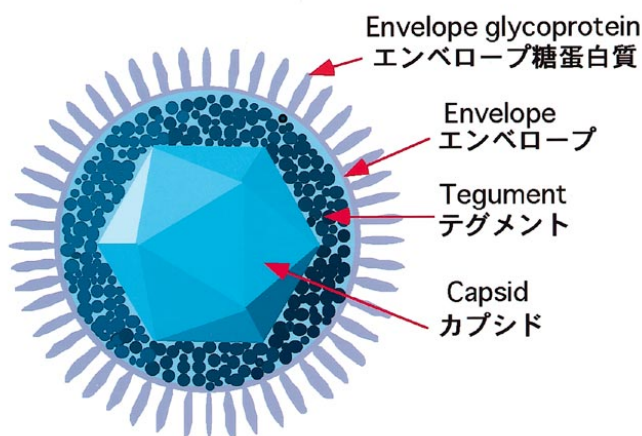


Molecular Basis of Replication and Pathogenesis of Herpesvirus ヘルペスウイルス感染の制御に関する 分子的基盤の解明

プロジェクトリーダー 西山 幸 廣
名古屋大学 医学部 教授



ヘルペスウイルス粒子の構造



1. 研究の目的

天然痘、麻疹、ポリオなど、かつては人類を苦しめた急性ウイルス感染症の多くは、先進国ではワクチンによってほぼ完全に制御しうる状況になっています。しかし、持続感染を起こすウイルス、抗原変異を起こしやすいウイルスでは、現行のワクチンによる制御は極めて困難で新たな戦略をたてることが要請されています。本プロジェクトでは、レトロウイルスと並び、今後いよいよ医学的な重要性が増していくと考えられるヘルペスウイルスを対象としています。ヘルペスウイルス群は様々な動物を宿種として広く分布し、ヒトからも8種類のヘルペスウイルスが発見されています。いずれも一度感染するとその個体の生涯にわたって存続する性質を有し、初感染に伴う発症のみならず持続感染、再活性化による疾病が大きな問題となります。また、近年の医療技術の進歩、AIDSの流行による易感染性宿主の増加はヘルペスウイルス感染症の重症化、難治化を招き、より有効な制御手段を開発することは緊急かつ重要な課題となっています。既に一部のヘルペスウイルス感染症に対しては抗ウイルス剤がありますが、まだまだ不十分であり今後耐性化も懸念されます。従って、新たな戦略に基づき予防法、診断法、治療法の開発が必要ですが、そのためにはウイルスの増殖機構、宿主との相互作用についての深い理解が不可欠です。



2. 研究の内容

ヘルペスウイルス感染症を制圧するためには、たんにウイルス増殖機構についての理解にとどまらず、様々な角度からの研究が必要です。私たちのプロジェクトではウイルス学、免疫学、感染症学研究者の相互協力のもとに、以下の3つの課題に沿って研究を進めています。

1) ヘルペスウイルスの増殖機構と未知遺伝子機能

ヘルペスウイルスの増殖は宿主細胞への吸着、侵入に始まり成熟粒子の放出に至るまで約10のステップに分けることができますが、各々の過程に関与するウイルス蛋白質、細胞蛋白質の同定およびその役割についての解明はまだ断片的でとても全貌が明かにされたとは言えません。私たちはこれまでに、ウイルスDNA複製、ヌクレオチド代謝、蛋白質リン酸化に関与するウイルス酵素の性状、役割についての解析を行い、これらの酵素が対応する宿主細胞由来の酵素とは異なった性状をもち、ウイルス増殖、病原性の発現に独自の役割を果たしていることを明かにしてきました。また、ウイルスDNA複製に必須な7種の蛋白質については精製蛋白質を用いて相互作用を明かにしてきました。

一方、単純ヘルペスウイルス（HSV）、Epstein-Barrウイルス（EBV）、ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）など、主要なヘルペスウイルスの全塩基配列が明かにされ、個々の遺伝子産物の機能についての研究が急速に展開されつつあります。しかし、最も研究の進んでいるHSVにおいても全く機能がわかっていない遺伝子産物が多数存在しています。私たちはこうした遺伝子産物に対する特異抗体の作製、真核細胞での単独発現系の作製を系統的に進め、新たに12種のウイルス遺伝子産物を同定すると共に、それらの基本的性状を明かにしました。培養細胞での増殖に必須ではないアクセサリ遺伝子については遺伝子欠損ウイルスの作製も並行して進めており、ウイルス増殖、病原性発現における役割を明かにしたいと考えています。感染細胞内で極めて特徴ある分布を示すウイルス蛋白質も既に見つけており、その役割に注目しています。こうした解析により、抗ウイルス化学療法剤の標的となる新たなウイルス蛋白質の発見も期待できるでしょう。

2) ヘルペスウイルス感染における生体防御機構

ヒトのヘルペスウイルスの中で動物感染モデルが利用できるものは限られています。私たちはマウスモデル系を用いて、単純ヘルペスウイルス感染における非特異的、特異的防御系各要因の相対的重要性、及び感染から発症、あるいは治癒に至る過程でのウイルスと生体防御系との相互作用について解析しています。ヘルペスウイルスは非特異的、特異的防御系からの攻撃を回避するための様々な機構を発達させていますが、まだ未知の回避機構をもっていることが予想されます。回避や抑制に関与するウイルス遺伝子産物は将来、医薬品としても利用できる可能性を秘めています。

(3) ヒトのヘルペスウイルス感染症における病態と診断、治療

ヘルペスウイルスはほとんどのヒトが持続感染状態にありますので、単にウイルスを検出するだけでは病気の診断はできません。また、抗ヘルペス剤の登場によって早期診断の重要性が増すと同時に、治療効果の判定、治療停止時期の判断などにおいて迅速なウイルスの検出と定量が要求されています。私たちは様々なヘルペスウイルス感染症において診断法、治療法の確立を行い、全国的な普及をはかりたいと考えています。

3. 研究の体制等

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：コアメンバー4名の他、本プロジェクトによるポスドク2名、研究協力者10名の体制で研究を進めています。

実施場所：名古屋大学医学部付属病態制御研究施設でおもに研究を実施しています。

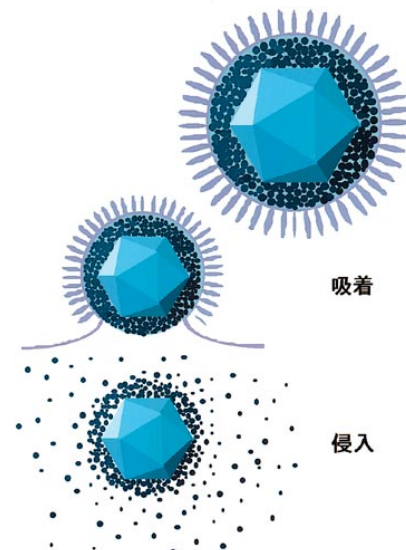


図1 新たに7種のHSV蛋白質がテグメント部分に存在することを見出しました。テグメント蛋白質は感染直後の細胞に様々な作用を示します。

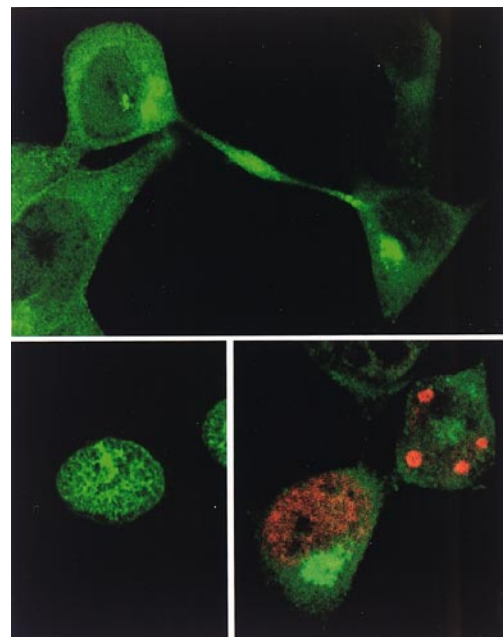


図2 ウイルス蛋白質は感染細胞の中で、その機能により様々な分布を示します（4種のHSV遺伝子産物の分布を示す）。



図3 野性株 HSV 感染マウスは脳炎で死亡します（左）。アクセサリ遺伝子を欠損させた変異ウイルスは異なった中枢神経侵襲性、病原性を示します（中央、右）。