

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料 〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020年度～2024年度
課題番号：20H05692
研究課題名：ヘルペスウイルスの増殖・病態発現に関する統合的分子基盤

研究代表者氏名（ローマ字）：川口 寧（KAWAGUCHI Yasushi）
所属研究機関・部局・職：東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：60292984

研究の概要：

本研究では、先端的技术により紐解く単純ヘルペスウイルス(HSV)の各感染現象を生体レベルの *in depth* 解析に落とし込み、多階層的知見を「HSVの増殖・病態発現機構の全体像」として統合的に理解していくことを目標とする。また、HSV感染によるダイナミックな細胞内環境の変化は生物学に数々の Cutting-edge をもたらしてきたことから、HSVの基礎研究から新たな生命現象機構の解明を試みる。

研究分野：ウイルス学

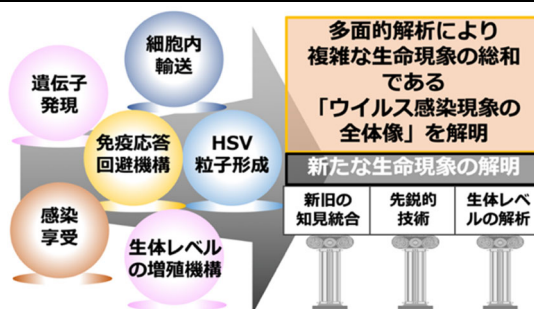
キーワード：ウイルス、増殖機構、病態発現機構

1. 研究開始当初の背景

単純ヘルペスウイルス(HSV)は、ヒトに脳炎、粘膜・皮膚疾患、眼疾患といった多様な疾患を引き起こす医学上重要なウイルスである。また、HSV感染症は、ヒト免疫不全ウイルス感染の危険度を2～4倍に増加させ、認知症の増悪にも関与する。HSV感染症に対しては、抗ウイルス薬が開発されているが、疾患によってはその効果は十分で無く、ワクチンも開発されていない。さらに、潜伏・再発を繰り返すという特徴から、HSV感染症の根治は困難であり、アンメット・メディカルニーズが高い。HSV研究における普遍的な問いである「HSVの増殖・病態発現機構の全体像」は「複雑な感染現象の総和」であることを鑑むと、「細分化された個別の感染現象」のみを解析するだけでは解明には至らないことは想像に難くない。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が長年独自に積み上げてきた多様なHSV感染現象に関する基礎研究知見を基盤に、先端的技术により紐解く各感染現象を、生体レベルの *in depth* 解析に落とし込み、多階層的知見を「HSVの増殖・病態発現機構の全体像」として統合的に理解していくことを目標とする。また、HSV研究から紐解かれるユニークな知見から、従来のウイルス学の枠に捕らわれない新たな生命現象の解明も試みる。



3. 研究の方法

従来からのウイルス学的手法、分子生物学的手法、細胞生物学的手法、実験動物学的手法に加え、シングルセル解析、近接依存性標識法を用いたインターラクトーム、定量的リン酸化プロテオーム、マイクロバイオーム、細胞レベルおよびウイルスレベルでの遺伝子編集スクリーニング等、先端技術を駆使し、本研究を遂行する。

4. これまでの成果

- 「多くのウイルスが宿主蛋白質の新規合成を抑制する」という特性に着目し、新規合成蛋白質に特化した質量解析を行うことによって、簡便かつ敏速に非標準的な遺伝情報さえも読み解くウイルス遺伝子の新しい解読法を開発した。本法により、HSVの新規ウイルス蛋白質を9つ同定し、その中の1つである piUL49 が、末梢では機能せず中枢神経系でのみ機能する組織特異的病原性因子であり、その組織特異性機能発現機構を明らかにした (Nat. Commun. 11: 4894. 2020)。
- HSVの細胞間伝播は病原性に深く関与していることが知られているがその分子機構は長い間不明であった。

HSV の細胞間伝播の実行ウイルス因子 gE のインターラクトーム解析と発現クローニング法を組み合わせることで、gE と相互作用し HSV 細胞間伝播を実行する宿主細胞因子として Prohibitin-1(PHB-1)を同定した。また、gE が PHB-1 と相互作用することで、MAPK/ERK リン酸化経路を活性化することで成熟 HSV 粒子が細胞間へ効率的に輸送され HSV の細胞間感染が促進されることを解明した。興味深いことに、PHB/MAPK/ERK リン酸化経路による細胞間感染の促進は、HSV のみならず、他の広域なヘルペスウイルスに保存されていたことから、有力な創薬標的となることが期待される(J. Virol. 95: e01413-20. 2021)。

- グリセロリン脂質の 1 つであるフォスファチジルエタノールアミン(PE)生合成が HSV の最終エンベロープ獲得に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、PE 生合成の主要酵素である Pcyt2 の阻害剤メクリジン処理により、HSV 粒子形成が著しく阻害されるだけでなく、マウスモデルにおける致死的な HSV 感染が阻害されることを見出した。メクリジンは OTC 薬(大衆・市販薬)として使用させる程安全性が高く、中枢神経系への移行効率も高いことから、極めて有望な新規 HSV 治療剤となる可能性が示唆された(J. Virol. 94: e01572-20. 2020)。

5. 今後の計画

今後も多様な感染現象に関して、分子から生体レベルまでの一貫した研究を継続する。また、これまでの研究成果や今後創出される各感染現象に関する様々な研究知見から関連性や連続性を見出し、「ウイルスの増殖・病態発現機構の全体像」の理解に向けて統合を図る。さらに、一般の生物研究では解明しえない細胞・生理制御機構を、ウイルスの基礎研究から紐解く試みも継続して推進する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- F. Maeda, A. Kato, K. Takeshima, M. Shibazaki, R. Sato, T. Shibata, K. Miyake, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, E. Shimizu, S. Imoto, S. Miyano, S. Adachi, T. Natsume, K. Takeuchi, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, J. Aarii, Y. Kawaguchi. Role of the orphan transporter SLC35E1 in the nuclear egress of herpes simplex virus 1. J. Virol. (in press) 査読有
- J. Aarii, K. Takeshima, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, Y. Nakayama, A. Kato, Y. Mori, Y. Kawaguchi. Role of the arginine cluster in the disordered domain of Herpes Simplex Virus 1 UL34 for the recruitment of ESCRT-III for viral primary envelopment. J. Virol. 96: e01704-21. 2022 査読有
- Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, and Y. Kawaguchi. Role of the DNA binding activity of herpes simplex virus 1 VP22 in evading AIM2-dependent inflammasome activation induced by the virus. J. Virol. 95: e02172-20. 2021 査読有
- M. Watanabe, J. Aarii, K. Takeshima, A. Fukui, M. Shimojima, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, T. Minamitani, T. Yasui, Y. Kubota, M. Takekawa, I. Kosugi, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Mori, and Y. Kawaguchi. Prohibitin-1 contributes to the cell-to-cell transmission of herpes simplex virus 1 via the MAPK/ERK signaling pathway. J. Virol. 95: e01413-20. 2021 査読有
- A. Kato, S. Adachi, S. Kawano, K. Takeshima, M. Watanabe, S. Kitazume, R. Sato, H. Kusano, N. Koyanagi, Y. Maruzuru, J. Aarii, T. Hatta, T. Natsume, Y. Kawaguchi. Identification of a Herpes Simplex Virus 1 Gene Encoding Neurovirulence Factor by Chemical Proteomics. Nat. Commun. 11: 4894. 2020 査読有
- J. Aarii, A. Fukui, Y. Shimanaka, N. Kono, H. Arai, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Mori, Y. Kawaguchi. Role of phosphatidylethanolamine biosynthesis in herpes simplex virus 1 infected cells on progeny virus morphogenesis in the cytoplasm and on viral pathogenicity in vivo. J. Virol. 94: e01572-20. 2020 査読有
- J. Aarii, F. Maeda, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Mori, Y. Kawaguchi. ESCRT-III controls nuclear envelope deformation induced by progerin. Sci. Rep. 10: 18877. 2020 査読有

第 64 回野口英世記念医学賞 公益財団法人野口英世記念会 2021 年 11 月 6 日
「ヘルペスウイルスの増殖および病態発現機構に関する分子生物学的研究」川口 寧

7. ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html>