

【基盤研究(S)】 大区分H



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

東京大学・医科学研究所・教授
かわぐち やすし
川口 寧

研究課題番号： 20H05692 研究者番号：60292984
キーワード： ウイルス、増殖機構、病態発現機構

【研究の背景・目的】

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。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、先端のテクノロジー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。

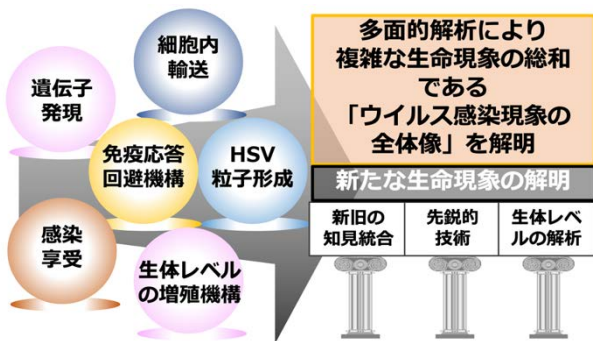


図1 本研究課題のコンセプト図

【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。

【期待される成果と意義】

HSV は、そのアンメット・メディカルニーズの高さから、長年精力的に研究が推進されている。それにも拘わらず、「HSV の増殖・病態発現機構の全体像」が未だに不明瞭であるのは、「多様な感染現象を俯瞰した形の研究」の欠如が1つの理由であると考えられる。このような研究動向の中、様々な感染現象の多面的解析を遂行し、「ウイルス感染現象の全体像」の解明を推進する本研究(図1)は、国際的にも重要な位置付けにあるだけでなく、当該分野の継続的な基盤構築という点でも高い意義があると考えられる。また、ウイルスを生体プローブとして活用することで、通常の宿主細胞の研究では解明し得ない細胞・生体機構を紐解く本研究のアプローチは、ウイルス学のみならず、一般的な生物学にもインパクトを与える新たな生命現象の解明に繋がる可能性を秘めている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshihara T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato, **Kawaguchi Y**. Herpes simplex virus 1 VP22 inhibits AIM2-dependent inflammasome activation to enable efficient viral replication. *Cell Host & Microbe* 23: 254-65, 2018.
- Arii J, Watanabe M, Maeda F, Tokai-Nishizumi N, Chihara T, Miura M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, **Kawaguchi Y**. ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity. *Nat. Commun.* 9: 3379, 2018.

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 152,100千円

【ホームページ等】

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