

生物系

ヘルペスウイルスの新規受容体を発見



東京大学 医科学研究所
感染症国際研究センター 准教授
川口 寧

【研究の背景】

単純ヘルペスウイルス (HSV: herpes simplex virus) は、ヒトに口唇ヘルペス、脳炎、性器ヘルペス、皮膚疾患、眼疾患といった多様な疾患を引き起こします。ウイルスはウイルス粒子上にある糖タンパク質が細胞膜上にある特異的な受容体と会合することによって細胞内に侵入します。これまでの研究からHSVの細胞侵入にはウイルス粒子上にある糖タンパク質B (gB: glycoprotein B) および糖タンパク質D (gD: glycoprotein D) がそれぞれ異なる受容体と会合することが必要であると考えられてきました。しかし、生体内でのウイルス感染に主要な役割を果たすgD受容体は明らかになっている一方で、gB受容体は不明でした。

【研究の成果】

今回我々は、HSVのgBが非筋肉ミオシンIIA (NM-IIA: non-muscle myosin IIA) と会合することにより、ウイルスが細胞内に侵入することを発見しました。また、NM-IIAまたはその制御を阻害すると、HSV感染を防御できることが明らかになりました (図1、有井らNature 2010)。

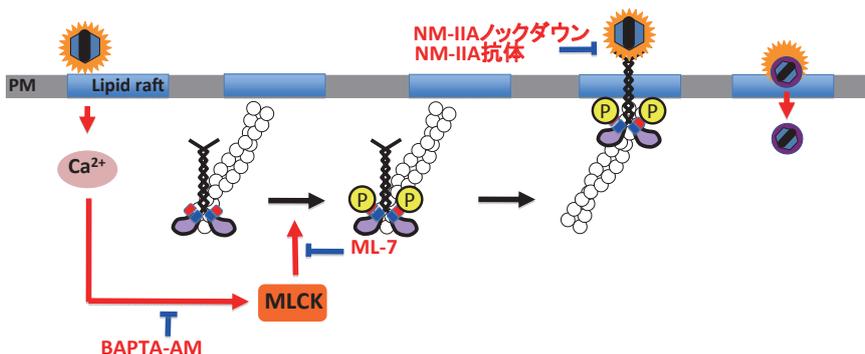
【今後の展望】

HSVは、一度感染すると終生宿主に潜伏感染し、頻繁に再活性化して疾患を引き起こします。つまり、一度感染すると完治は困難であり、患者

は頻繁に繰り返される再発症に長期間苦しみます。そのため初感染を防御することが重要であると考えられますが、今のところワクチンや感染防御に効果のある抗ウイルス剤は開発されていません。現行での単純ヘルペスウイルス感染症の治療ではアシクロビルという抗ウイルス薬が用いられていますが、アシクロビルはウイルス感染細胞に殺傷的に働くために、感染そのものを阻害することはできません。また、アシクロビル耐性のウイルスも報告されています。今回、NM-IIAおよびその制御機構を標的にすることによってHSV感染を阻害できることが明らかになりました。よって、NM-IIAを分子標的とすることによって、アシクロビルとは異なる作用機序を持ち、さらには初感染の防御にも有効である新しい抗ウイルス剤の開発につながる事が期待されます。

【関連する科研費】

平成19-22年度 特定領域研究 (公募研究) 「ウイルスプロテインキナーゼによる宿主細胞制御とそれに基づくウイルス増殖機構の解析」
平成20-22年度 基盤研究(B) 「リアルタイムイメージングを利用したヘルペスウイルス感染細胞の時空間的解析」
平成22-23年度 挑戦的萌芽研究 「ヘルペスウイルスで高度に保存されているエンベロープ糖蛋白質と会合する受容体の同定」



◀ 図1 NM-IIAを介したHSV感染機構のモデル図。HSVの細胞侵入時には、速やかにCa²⁺が流入し、Ca²⁺依存キナーゼであるMLCKは活性化され、NM-IIAの軽鎖をリン酸化する。するとNM-IIAが細胞表面に誘導され、HSV gBと会合し、gD-gD受容体の会合と協調してエンベロープと細胞膜の膜融合を引き起こし、HSVは細胞に侵入する。HSV感染はCa²⁺キレート剤 (BAPTA-AM)、MLCK特異阻害剤 (ML-7)、NM-IIA抗体、NM-IIAノックダウンで阻害される。