

## 単純ヘルペスウイルスの新しい免疫回避機構を発見 ～ウイルス病態が何度も再発する仕組みの一端を解明～

### 1. 発表者：

川口 寧（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス病態制御分野 / 感染症国際研究センター / アジア感染症研究拠点 教授）

丸鶴 雄平（東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター / 日本学術振興会 特別研究員）

### 2. 発表のポイント：

- ◆単純ヘルペスウイルス(HSV)のウイルスタンパク質 VP22 が、病原体に対する自然免疫応答である AIM2 インフラマソームの活性化を阻害し、その阻害が生体内におけるウイルス増殖に重要であること発見しました。
- ◆VP22 は、AIM2 インフラマソームのセンサータンパク質である AIM2 と結合することによってその多量体化を抑制し、AIM2 インフラマソームの活性化を阻害することを明らかにしました。
- ◆本研究成果によって、HSV が宿主の免疫応答から逃れる新しい分子メカニズムが解明され、ウイルス病態が何度も再発する仕組みの一端が明らかになりました。また、本研究成果は、解明された分子メカニズムを標的とした HSV 感染症の新しい治療法の開発につながることを期待されます。

### 3. 発表概要：

再発を繰り返すことが大きな特徴である単純ヘルペスウイルス(HSV)が、ヒトの体内で何度も増殖し病態を引き起こすためには、ヒトの生体防御反応である多様な免疫応答から逃れる必要があります。よって、HSV はさまざまな手段を用いて免疫応答を回避していることが考えられており、これら HSV の免疫回避機構を解明することは HSV の病態の理解や制御法の開発において非常に重要な知見となります。

東京大学医科学研究所の川口寧教授、丸鶴雄平研究員らの研究グループは、生体内でのウイルス増殖に重要な HSV の新しい免疫回避機構を発見し、それを司るウイルスタンパク質として VP22 を同定しました。VP22 は AIM2（注 1）と結合し、その多量体化を抑制することによって、AIM2 インフラマソーム（注 2）の活性化を阻害することが明らかになりました。本研究成果によって、HSV が宿主の免疫応答から逃れる新しい分子メカニズムが解明され、ウイルス病態が何度も再発する仕組みの一端が明らかになりました。また、本研究成果は、解明された分子メカニズムを標的とした HSV 感染症の新しい治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2018 年 2 月 15 日午前 2 時(米国東部時間 2 月 14 日午前 12 時)、米国科学雑誌「Cell Host & Microbe」のオンライン版で公開されます。なお、本研究成果は、文部科学省新学術領域研究、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金事業、文部科学省共同利用・共同拠点事業、JSPS 特別研究員事業などの一環として得られました。

### 4. 発表内容：

#### ①研究の背景・先行研究における問題点

HSV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、新生児ヘルペスといった多様な病態を引き起こします。感染後、最終的には宿主の免疫応答によって体内から排除される他の多くのウイルスと異なり、HSV感染症の大きな特徴としては、一度感染したらヒト体内に終生潜伏し、多くの病態において、潜伏と再発を繰り返すことが挙げられます。よって、HSVは、ヒトの免疫応答から回避する高度な機構を有していることが考えられています。

AIM2インフラマソームは、さまざまな病原体由来のDNAによって活性化され、生体内での病原体感染の阻害に関与するインターロイキン1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )やIL-18を細胞外へ放出します。このように、AIM2インフラマソームの活性化は、DNAを遺伝子として持つ病原体感染に対する重要な自然免疫応答であることが広く知られています。一方、同じくDNAを遺伝子として持つHSVでは、AIM2インフラマソームの活性化が全く引き起こさないことが報告されています。このことより、AIM2インフラマソームに対するHSV阻害因子の存在が長い間示唆されてきましたが、他の病原体を含め、AIM2インフラマソーム阻害因子は未だ同定されていませんでした。

## ②研究内容

AIM2インフラマソームに対するHSV阻害因子を同定するために、細胞にAIM2インフラマソームの構成因子、未成熟型IL-1 $\beta$ 、および、72種類のHSVタンパク質をそれぞれ発現させ、培養上清に放出されたIL-1 $\beta$ を測定した結果、AIM2インフラマソームを阻害するHSV因子としてVP22を同定しました。AIM2インフラマソームの活性化は、ウイルス粒子と共に感染直後に持ち込まれるVP22と感染細胞で新たに産生されるVP22の両方で、迅速かつ極めて効率的に阻害されることが明らかになりました。また、VP22はDNAセンサータンパク質AIM2の多量体化を抑制することで、AIM2インフラマソームの活性化を阻害していることも明らかになりました。AIM2欠損細胞および野生型細胞にVP22欠損ウイルスを感染させたところ、VP22欠損ウイルスの感染によるインフラマソームの活性化はAIM2依存性であったのに対して、野生型ウイルスの感染ではどちらの細胞においてもインフラマソームの活性化は認められませんでした。つまり、DNAを遺伝子として持つ他の病原体と同様に、HSVはVP22非存在下においてはAIM2インフラマソームを活性化することができますが、VP22存在下では、AIM2インフラマソームの活性化がほぼ完全に阻害されることがわかりました。最後に、VP22欠損ウイルスを野生型マウスおよびAIM2欠損マウスの脳内に接種し、ウイルス増殖を比較した結果、AIM2欠損マウスでは、脳内ウイルス力価が顕著に上昇していました。一方、野生型ウイルスの感染においては、どちらのマウス脳内においてもウイルス力価に有意な差は認められませんでした。以上の結果より、VP22によるAIM2インフラマソームの阻害は、生体内におけるウイルス増殖に重要であることが明らかになりました。

## ③社会的意義・今後の予定

本研究成果は、長年未解明であったHSVによるAIM2インフラマソーム阻害機構を解明しただけでなく、AIM2インフラマソームの病原体阻害因子を世界で初めて同定したという点で学術的に高い意義を有していると考えられます。また、生体レベルでのウイルス増殖を司るHSVの自然免疫回避の分子メカニズムの解明は、ウイルス病態が何度も再発する仕組みの理解に大きく貢献し、その分子メカニズムを標的としたHSV感染症の新しい治療法や予防法の開発につながることを期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Cell Host & Microbe*（米国東部時間 2 月 14 日午前 12 時オンライン掲載予定）

論文タイトル: Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication

著者：丸鶴雄平、一戸猛志、佐藤亮太、三宅健介、岡野徳壽、鈴木敏彦、小柴琢己、小柳直人、津田峻平、渡辺瑞季、有井潤、加藤哲久、川口寧

DOI 番号：10.1016/j.chom.2017.12.014

## 6. 注意事項：

日本時間 2 月 15 日（木）午前 2 時（米国東部時間 2 月 14 日午前 12 時）以前の公表は禁じられています。

## 7. 問い合わせ先：

<研究に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所ウイルス病態制御分野

教授 川口 寧（かわぐち やすし）

Tel: 03-6409-2070 / Fax: 03-6409-2072

E-mail: ykawagu@ims.u-tokyo.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 国際学術連携室

Tel: 03-6409-2027

## 8. 用語解説：

（注 1）AIM2

ウイルスや細菌などの病原体由来の DNA を宿主細胞内で認識する DNA センサータンパク質。DNA を認識すると多量体化し、AIM2 インフラマソームと呼ばれる巨大タンパク質複合体を形成する。

（注 2）AIM2 インフラマソーム

センサータンパク質である AIM2 が DNA を認識し多量体化することが引き金となり形成される巨大タンパク質複合体。AIM2、アダプタータンパク質である ASC、エフェクタータンパク質である Caspase-1 から形成される。AIM2 インフラマソームが形成されると Caspase-1 が活性化する。活性化した Caspase-1 は未成熟型の IL-1 $\beta$  や IL-18 を切断することによって成熟型に変換する。成熟型となったこれらのサイトカインは細胞外に放出され、病原体の増殖に対して抑制的に働く。

9. 添付資料：

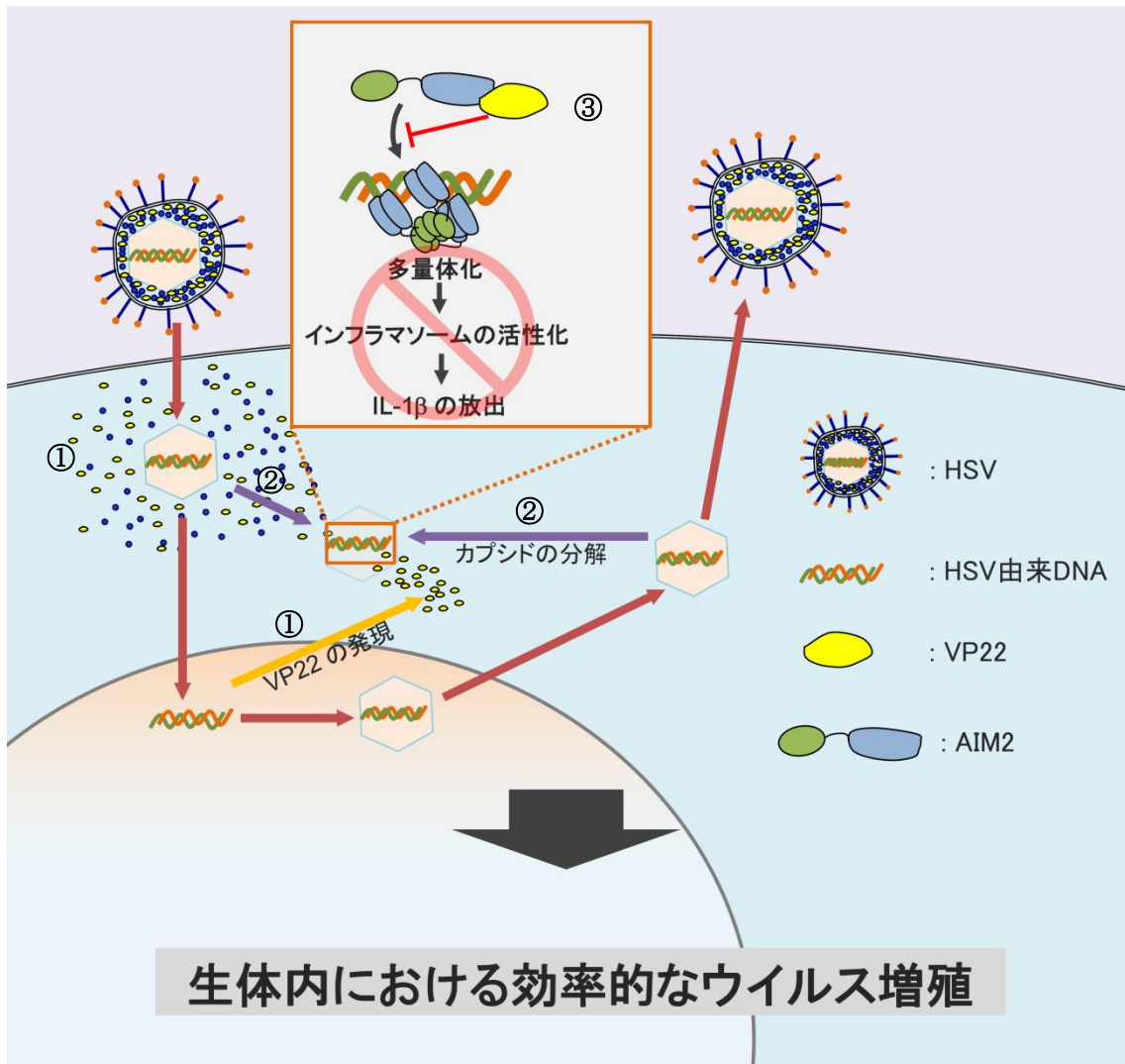


図 ①HSV が細胞に感染するとウイルス粒子内、および、新規に合成された VP22 が細胞内に誘導される。②HSV の DNA 遺伝子はウイルスのカプシドに内包されているが、宿主のユビキチンプロテアソーム経路でカプシドが分解されると、HSV の DNA 遺伝子は細胞質に放出されて AIM2 に認識される。③しかし、VP22 は AIM2 と結合し、その多量体化を抑制することによって、インフラマソームの活性化およびそれに伴う IL-1β や IL18 の放出を阻害する。この免疫回避機構によって HSV は生体内で効率的にウイルス増殖を行うことができる。