

2015年度

受賞者



川口 寧

東京大学 医科学研究所
感染・免疫部門 教授

1995年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了、博士(獣医学)取得。シカゴ大学、東京医科歯科大学難治疾患研究所、名古屋大学医学部を経て、2005年より東京大学医科学研究所に所属、11年より現職。四半世紀以上にわたってヘルペスウイルスの増殖・病態発現の分子機構に関する戦略的基礎研究を推進。

新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析

指定領域：予防医療

■ 単純ヘルペスウイルス

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、角膜炎、皮膚疾患、新生児ヘルペスなど、多様な疾患を引き起こす。HSV感染症に対しては抗ウイルス剤が開発されているが、性器ヘルペスや脳炎にはその効果は限定的であり、有効なワクチンは開発されていない。

■ HSVの新規受容体の発見

ウイルスは宿主細胞表面に存在する受容体を介して細胞内に侵入するが、我々は、HSVの新規受容体としてNM-II (non-muscle myosin II)を同定した⁽¹⁾。NM-IIは、「ウイルス侵入開始によって細胞表面に誘導される」という未だ報告のない極めてユニークな受容体であった。また、NM-IIの細胞表面誘導機構を解明し、その阻害剤がマウス病態モデルにおいてHSV感染を抑制し病態が改善することを示し、当該受容体の制御機構が新規抗ウイルス剤開発の標的になることを見出した。特筆すべきことに、NM-IIは、その後、HSVと同じヘルペスウイルス科に属するEBウイルスだけでなく、プニヤウイルス科の重症熱性血小板減少症候群ウイルスや、アルテリウイルス科に属する豚繁殖・呼吸器症候群ウイルスの細胞侵入にも重要であることが相次いで報告され、広域スペクトラムを示す抗ウイルス剤の開発標的となる可能性が示唆されている。

■ HSVのユニークな核外輸送機構の解明

ウイルスゲノムを内包したHSVカプシドは核内において形成されるが、ウイルス粒子の最終形成の場である細胞質へと輸送される必要がある。その際、核膜孔非依存的な小胞媒介性核外輸送という生物学上極めてユニークな核外輸送機構でカプシドは核外に輸送される。しかし、小胞媒介性核外輸送の分子機構はほとんど不明であった。我々は、HSV感染細胞において、本来細胞質で機能する宿主細胞のESCRT-IIIシステムが核内膜にリクルートされ、カプシドの核外輸送に利用されていることを明らかにした⁽²⁾。さらに、非感染細胞における巨大リボ核蛋白質(RNP: ribonucleoprotein)複合体の核外輸送や、核内膜の恒常性維持にも同様のシステムが貢献していることも明らかにした。つまりHSVは、細胞に本来備わっている核外輸送機構を活性化(ハイジャック)することでカプシドの核外輸送を達成していると考えられた。核内膜恒常性の破綻は、多くの遺伝性疾患において認めら

れ、その病態発現の原因と考えられている。本研究は、ウイルス研究から、細胞に本来備わっているユニークな核外輸送の分子機構とその意義を明らかにしただけでなく、HSV感染症や核内膜の恒常性破綻に起因する遺伝性疾患の新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

■ HSVの宿主免疫回避機構・認識機構の解明

HHSVの特徴は、一度感染すると宿主に終生潜伏感染し、頻繁に再活性化し再発を繰り返すことにある。宿主体内でHSVが何度も再発するためには、宿主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る。しかし、宿主免疫によるHSVの認識機構、さらには、HSVによる宿主免疫回避機構は長い間不明であった。

我々は、細胞傷害性T細胞(CTL: cytotoxic T cell)応答からのHSV回避機構を生体レベルで実証し、本回避機構がHSV脳炎の発症に深く関わっていることを明らかにした⁽³⁾。また、さまざまな病原体感染の自然免疫応答として重要であるインフラマソームによってHSVが認識されうるが、一方で、インフラマソームの活性化をHSVが完全に抑制し、ウイルスの効率的な増殖を達成していることを明らかにした⁽⁴⁾。さらに、HSV脳炎患者の遺伝学的解析から、Toll様受容体3(TLR3)経路がHSV脳炎発症阻止に大きな役割を果たしていることが知られていたが、我々は、TLR3がHSVを認識し、インターフェロンを誘導することで感染を阻害する分子機構を明らかにした⁽⁵⁾。興味深いことに、CTL応答の人為的な亢進やTLR3経路を人為的に活性化すると、HSV脳炎を顕著に抑制できることを示し、予後の悪いHSV脳炎の新規治療法の可能性を提示した。これらの知見は、生体レベルでのHSV免疫回避・認識機構を初めて明らかにしただけでなく、HSV感染で誘導される多様な免疫反応の中で、真にHSV感染を抑制できる免疫反応の解明、すなわち、未だ実現していないHSVワクチンの開発に繋がると考えられる。

■ おわりに

このたびは、財団設立30周年、誠にありがとうございます。貴財団の研究助成をいただいたのは、まだ若輩の身で独立した研究グループを率いていた頃で、研究費も思うように獲得できない状況下、とても有り難く活用させていただいた記憶があります。その後、運良く上記のような研究業績を挙げ、財団賞をいただくことができましたが、その際には、「研究者としてやっていけるかも!？」といった不安の中にも自信のようなものを感じることができました。さらに、2014年に国際フォーラムを主催した際には、国際交流助成をいただくなど、多岐にわたるご支援をいただいております、心より御礼を申し上げます。今後も、生命科学分野における貴財団のユニークな研究助成・褒賞活動を継続していただき、我が国の生命科学研究にご貢献されるとともに、貴財団がますます発展されることを祈念しております。

参考文献

1. J. Arie et al., Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus 1. *Nature* 467: 859-862, 2010
2. J. Arie et al., ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity. *Nat. Commun.* 9: 3379, 2018
3. N. Koyanagi et al., Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis. *J. Clin. Invest.* 127: 3784-3795, 2017
4. Y. Maruzuru et al., Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication. *Cell Host & Microbe* 23: 254-265, 2018
5. R. Sato & A. Kato et al., Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. *Nat. Immunol.* doi: 10.1038/s41590-018-0203-2, 2018