

No.	25-3145	
Project Title	ヘルペスウイルスの持続感染による認知症の分子病態変化の解析	
Principal Investigator	Shinobu Kitazume (Fukushima Medical University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yasushi Kawaguchi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	鈴木英明 (福島県立医科大学・保健科学部・臨床検査学科・准教授)
	Project Member (s)	高橋一人 (福島県立医科大学・保健科学部・臨床検査学科・講師)
	Project Member (s)	飯島順子 (福島県立医科大学・保健科学部・臨床検査学科・講師)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

全人口の 7 割以上が単純ヘルペスウイルス (HSV) に感染していると言われるが、その大部分は症状があらわれない不顕性感染である。既存の抗 HSV 剤はウイルス増殖期を標的とするので、潜伏感染しているウイルスには全く効果がない。再発を何度も繰り返す患者への QOL への影響が問題となっている。以前から、HSV 感染は認知症 (AD) の大きなリスク因子であるとされてきた (*Lancet* 349, 241 (1997), *Trends Microbiol* 28, 808 (2020)) が、ほとんどの報告は疫学あるいは cell culture レベルでの研究にとどまっており、*in vivo* で HSV 感染がどのような分子メカニズムによって AD 病態に影響を与えているのかは、ほぼ未解明の状態である。本研究では、HSV の潜伏感染は AD 発症を早める重要な因子の 1 つになり得るとの仮説のもとに、次世代型 AD モデルマウス、タウマウス、単純 HSV 持続感染モデルなどの病態モデル動物を組み合わせる解析を行い、仮説の信憑性を明らかにすると共に、機構の背景にある分子基盤を明らかにすることを目的とする。これまでの研究で既に導入済みの次世代型 AD モデルマウス (理研・西道隆臣博士らが開発) を用いて、受入教員の川口らが確立した HSV-1 の持続感染および再活性化モデルを作出・解析を行ったところ、HSV-1 感染によって脳内タウのリン酸化が上昇するという予備結果を得た。そこで本研究では、HSV-1 の潜伏感染や再活性化がタウの翻訳後修飾にどのような影響を与えるかを明らかにしていく。ここ数年のうちにタウのバイオマーカー研究は大きな進展を遂げ、A β 蓄積に依存したタウのリン酸化のみならず、タウの切断に伴う凝集化も報告されている。その一方で、マウスの病態に依存したタウの分子病態変化は不明の点が多い。そこで、HSV-1 感染によってタウ分子にどのような変化が起きたか網羅的に解析を行うために、Wtau-FLAG マウス (高島明彦先生開発) も導入する。本研究では、20 年近く AD の基礎研究に携わってきた本申請者が、HSV 研究で多くの業績を挙げてきた川口と共に上述の課題に取り組むことで、効率良く研究遂行することが出来ると考える。

2025 年度：＜実験 1＞ 次世代型 AD モデルの中で最も早期に A β が脳内に蓄積する *App^{NL-G-F/NL-G-F}* を用いて、コントロール群（未処理）と持続感染モデル群について比較解析する。これまでに感染経路や時期などの条件検討を決めるための予備実験を行った結果、タウ病態と関連するリン酸化の上昇を認めている。

＜実験 2＞ また、Tau-FLAG マウスを導入した。まずは通常の状態のタウの翻訳後修飾について調べるために 2 月齢と 18 月齢の Tau-FLAG マウス脳から抗 FLAG 抗体 M2-アガロースを用いてタウを精製した後、共同研究者のがん研・芳賀芳美先生に質量分析をお願いした結果、予想以上にタウがリン酸化されていること、それ以外にメチル化、ユビキチン化修飾を見出した（論文準備中）。

これとは別にグリオーママーカーとして私達が着目している protein tyrosine phosphatase receptor Z (PTPRZ) の解析を川口らと共にを行い、論文化した (Naruse Y *et al. Neuro-Oncology Advance*, doi: 10.1093/noajnl/vdag101)。