

No.	25-3163	
Project Title	ヒトヘルペスウイルス6の細胞指向性が規定される分子機構の研究	
Principal Investigator	Jun Aii (Hiroshima University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yasushi Kawaguchi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	川口 寧 (ウイルス病態制御分野・教授)
	Project Member (s)	加藤哲久 (ウイルス病態制御分野・准教授)
	Project Member (s)	小柳直人 (ウイルス病態制御分野・助教)
	Project Member (s)	丸鶴雄平 (ウイルス病態制御分野・助教)
	Project Member (s)	竹島功高 (ウイルス病態制御分野・特任研究員)
	Project Member (s)	前田史雄 (産業技術総合研究所・研究員)
	Project Member (s)	平居万作 (神戸大学・大学院医学研究科・大学院生)
	Project Member (s)	Khoir Amaliin (神戸大学・大学院医学研究科・大学院生)

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）

ヒトを宿主とするヘルペスウイルスは、9種存在し、それぞれが多彩な病態を引き起こす。核内でゲノム複製し細胞質で粒子形成が完了するヘルペスウイルスにとって、核内カプシドの核外輸送は必須の過程である。この過程は、カプシドのnuclear egressと呼ばれ、カーゴである核内カプシドが「小胞媒介性」に核外輸送されると考えられている。カプシドの核外輸送は、全ヘルペスウイルスに保存されたウイルス因子Nuclear egress complex (NEC)によって引き起こされることが知られている。NECは核内膜における粒子形成を駆動すると考えられているが、その詳細は不明な点も多い。そこで、核内カプシドの核外輸送の分子機構を明らかにするため、NECおよびNECに関連する宿主因子の解析を進めた。

ヘルペスウイルスは遺伝学的及び生物学的特徴からアルファ、ベータ、ガンマの三つの亜科に分類される。これまでアルファおよびガンマヘルペスウイルス感染細胞ではNECが宿主の膜切断機構であるESCRT-IIIを核膜上にリクルートすることで核内膜の切断を誘導し、カプシドの核外輸送を達成することが明らかとなっている。一方、ベータヘルペスウイルスでは核膜におけるESCRT-IIIの寄与は不明であった。そこで、ベータヘルペスウイルスに属するHCMVの場合、ESCRT-IIIはウイルス粒子形成に寄与しないと報告されているため、まずはベータヘルペスウイルス属に分類されるHHV-6Aを用いてウイルス学的解析を行った。ESCRT-IIIタンパク質はHHV-6A感染細胞においても核膜上にリクルートされていた。またESCRT-IIIの阻害は、ウイルスカプシドの核外輸送と感染性ウイルスの産生を低下させた。またHHV-6AのNECの構成因子である膜タンパク質U37は、ESCRT-IIIアダプターであるALIXと会合し、この会合を阻害すると、核膜上へのESCRT-IIIタンパク質のリクルート、カプシドの核外輸送およびウイルス産生が阻害された。これらの結果から、NECによるESCRT-IIIの利用は、ヘルペスウイルス全体に保存されたシステムであることが示唆された。本結果はJournal of Virology誌に掲載された。