

ヘルペス脳炎の発症機構を解明 — ヘルペス脳炎の新規治療法の開発に期待 —

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）

小柳直人（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 特任研究員）

2. 発表のポイント：

- ◆単純ヘルペスウイルス(HSV)のウイルスキナーゼUL13が、細胞傷害性T細胞 (CTL) 応答を抑制することによって、ヘルペス脳炎の発症に寄与することを明らかにしました。
- ◆ヘルペス脳炎では、既存の抗ヘルペス剤の効果が限定されており、新たな治療法の創出が求められています。本研究において、UL13の阻害やCTL応答の人為的亢進によって、マウスモデルにおける脳炎を顕著に抑制できることを実証しました。
- ◆本研究成果は、UL13やCTL応答を標的としたヘルペス脳炎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：

単純ヘルペスウイルス(HSV)感染で引き起こされるヘルペス脳炎は、病態が進行してしまふと、既存の抗ヘルペス剤でウイルス増殖を阻害しても脳炎の進行を阻止することができません。よって、新たな治療法の創出が求められていました。東京大学医科学研究所の川口寧教授、小柳特任研究員らの研究グループは、ヘルペス脳炎の発症に関わるHSVタンパク質として、ウイルスキナーゼUL13を同定しました。また、UL13が、細胞障害性T細胞(CTL) (注1) を誘引するケモカインCXCL9 (注2) の発現を抑制し、脳感染部位へのCTL浸潤を低下させることによって、効率的な脳炎発症に寄与ことを発見しました。さらに、UL13の活性を阻害、または、感染マウスにCXCL9を投与することで脳感染部位へのCTL浸潤を亢進させることによって、脳炎を顕著に抑制できることを実証しました。本研究成果は、UL13およびCTL応答を標的としたヘルペス脳炎に対する新しい治療法につながることを期待されます。

本研究成果は、日本学術振興会(JSPS) 最先端・次世代研究開発支援プログラム、文部科学省 新学術領域研究、文部科学省 科学研究費補助金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疾患を引き起こします。特に脳炎は重篤であり、抗ヘルペス剤が開発された今日でも、致死性的あるいは重度の後遺症が残る場合が多く、予後の悪い疾患です。ヘルペス脳炎は病態が進行してしまうと、既存の抗ウイルス剤でウイルス増殖を阻害しても脳炎の進行を阻止できないことから、新たな治療法の創出が求められています。また、HSVは多くの病態において、潜伏と再発を繰り返します。1度感染したら終生再発症しない他の多くのウイルスとは異なり、HSVはウイルス感染の生体防御反応である免疫応答から回避する様々な機構を獲得していることが考えられています。CTLはウイルス感染細胞を除去できることから、ウイルス感染に対する非常に重要な免疫応答を担う免疫細胞です。これまで、HSVのCTL回避機構に関して多くの研究が行われてきましたが、病原性を司るCTL回避機構は不明でした。

② 研究内容

当研究グループは、HSVのプロテインキナーゼUL13に着目しました。マウスモデルにおいて、UL13の活性を消失させたウイルスでは、脳炎による致死率が顕著に低下し、その致死率は、CTLを除去すると有意に回復(上昇)しました。つまり、UL13はCTL応答を抑制することによって病態発現に寄与していることが明らかになりました。また、UL13変異ウイルス感染マウスでは、CTLを誘引するケモカインCXCL9の発現量が特異的に上昇していることが明らかになりました。野生体感染マウスの脳感染部位にCXCL9を直接投与したところ、脳感染部位へのCTLの浸潤が増強され、脳炎による致死率が顕著に低下しました。以上の結果は、UL13がCXCL9の発現を抑制し、脳感染部位へのCTL浸潤を低下させることによって、効率的な脳炎発症に寄与することを強く示唆しています。本研究成果は、病原性を司るHSVのCTL回避機構を世界で初めて明らかに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。

③ 社会的意義・今後の予定

今回の研究成果により、UL13の活性を阻害、または、CXCL9投与によるCTL応答の人為的亢進によって、脳炎を顕著に抑制できることを実証しました。本研究成果は、UL13およびCTL応答を標的としたヘルペス脳炎の新しい治療法につながることを期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of Clinical Investigation」 (9月11日オンライン掲載予定)

<https://www.jci.org>

論文タイトル：Herpes simplex virus-1 evasion of CD8⁺ T cell accumulation

contributes to viral encephalitis

著者：小柳直人、今井孝彦、神道慶子、佐藤あゆ子、藤井渉、一戸猛志、武村直紀、角田茂、植松智、清野宏、丸鶴雄平、有井潤、加藤哲久、川口寧*

DOI番号：10.1172/JCI92931

6. 注意事項：

日本時間9月12日午前5時（米国東部時間：9月11日午後4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 総務チーム

Tel: 03-5449-5601

8. 用語解説：

（注1）CTL

細胞傷害性T細胞（cytotoxic T lymphocyte）の略称。Tリンパ球の一種であり、ウイルス感染細胞や癌細胞などの細胞表面のMHCクラス I分子・抗原ペプチド複合体を認識し、アポトーシスを誘導することでウイルス感染細胞や癌細胞などを破壊する性質をもった免疫細胞。

（注2）CXCL9

ケモカインの一種。活性型Tリンパ球やNK細胞などに発現するレセプターCXCR3を介して認識され、これらの免疫細胞を誘引する。

9. 添付資料：

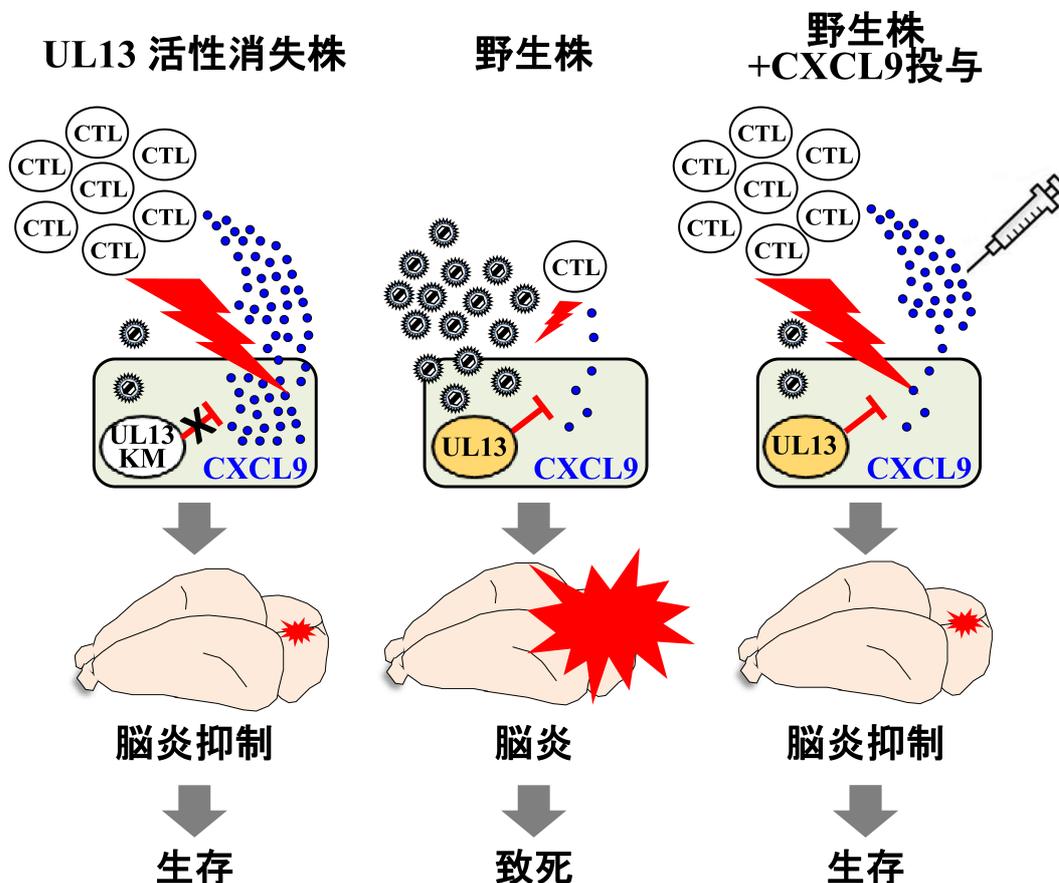


図 UL13活性消失株を感染させたマウスでは、CXCL9の発現が抑制されず、脳感染部位にCTLが効率的に浸潤しウイルス感染細胞を排除するため、脳炎が抑制されマウスは生存する。一方、野生株を感染させたマウスでは、UL13によってCXCL9の発現が抑制され、脳感染部位へのCTL浸潤が阻害されウイルス感染細胞が除去されないため、脳炎によってマウスは死に至る。また、野生株を感染させたマウスの脳感染部位にCXCL9を投与すると、CTLの浸潤が増強されウイルス感染細胞を排除できるため、脳炎が抑制されマウスは生存する。