

## 第 12 回ウイルス学キャンプ 聴講録

若手講演「単純ヘルペスウイルス病態発現におけるリン酸化制御機構の意義」

講師:加藤 哲久先生 (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)

「単純ヘルペスウイルス病態発現におけるリン酸化制御機構の意義」を拝聴して  
産業技術総合研究所 足達俊吾

<概要> 単純ヘルペスウイルス(HSV)は、ヒトに、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角膜炎、皮膚炎、ヘルペス性脳炎といった根本的な治療法のない多様な疾患を引き起こすことが知られている。また、このウイルスは、多くの培養細胞に感染する事、マウスにおいてヒトと似通った病態を再現できることから研究に適したウイルスとしても知られている。本講演では、HSV ゲノムにコードされている Us3 キナーゼを介した病態発現機構について、研究の初期から、最新の未発表知見に至るまで (未発表知見に関しましては、ここに記載させていただくことができませんが、、、)の素晴らしい研究成果について、ご講演をいただきました。

HSV ゲノムにコードされている Us3 キナーゼについては、変異体を用いた解析から、キナーゼ活性が HSV ウイルスの増殖及び、マウスにおける病態の発現に重要であることが示唆されていたものの、その直接的な基質、具体的な作用メカニズムについては全く未解明であった。リコンビナント Us3 キナーゼを用いた試験管内リン酸化反応系が未構築であったことが研究のボトルネックになっていたことから、加藤先生はまず、活性を持ったキナーゼの合成方法の検討、バキュロウイルスを用いたタンパク質発現系を用い、活性を持った Us3 キナーゼの合成に成功、さらに、Us3 キナーゼの生理的な基質として HSV エンベロープタンパク質である gB タンパク質の同定、Us3 キナーゼによる gB のリン酸化が gB タンパク質細胞膜から核膜への輸送及びウイルスキャプシドの核膜通過を介しウイルスの増殖に非常に重要な役割を果たすこと、さらには、マウス病態モデルを用いた解析から、このリン酸化が HSV の引き起こす多くの病態において重要な役割を果たすことも明らかにされた。また、加藤先生は、最新プロテオミクス技術を用いた、Us3 キナーゼの新たな基質のプロテオームワイドな同定にも挑戦され、多くの Us3 基質の同定にも成功されているが、その中でウイルスタンパク質 vdUTPase についての個別解析結果をご紹介いただいた。vdUTPase は、宿主 dUTPase のホモログであり多くのウイルスに保存された dUTP 加水分解酵素である。加藤先生は、vdUTPase がリン酸化により活性化する事、神経系の培養細胞や組織において vdUTPase の活性がウイルスゲノムの安定化に寄与すること、また、ウイルス増殖やマウス病態発現に重要である事も明らかとされた。一方不思議なことに、末梢上皮系の培養細胞を用いた解析や、マウス病態モデルを用いた末梢組織における解析 (角膜や

腫へのウイルス感染)では、vdUTPaseのリン酸化がウイルス増殖や病態発現に関わらない事も明らかとされた。神経系と末梢組織でのこのような違いがあることについて、加藤先生は、末梢組織では”宿主”dUTPaseの発現が高いことから、vdUTPaseがリン酸化されない状態(活性が低い状態)においても、ウイルス増殖に必要なdUTP加水分解活性が維持されている事によると考えられた。つまり、神経系において宿主dUTPaseを増加させることにより、vdUTPaseがリン酸化されない変異ウイルスでも、病原性を回復するはずであるとの仮説を立てられ、まさに仮説が正しいことを証明された。以上のように、加藤先生はUs3キナーゼの機能について基質の同定から、その分子レベルでの機能、マウス個体レベルでの生理的意義に至るまでの包括的な解析によって見事に解き明かされている。

<感想> 講演後の「同定されたリン酸化部位の中でウイルス機能に関わるものが示せるのはどのくらいでしょうか?」という質問に対し「ほとんどの場合でよい結果は得られません」と加藤先生がお答えになっていたのが非常に印象的でした。質量分析や次世代シーケンシング技術を用いた解析をしておりますと、「あまりにも多くが見えすぎる」ことで、得られた情報の中からしっかりとした個別研究に進むことを避けてしまう傾向があります(これらの遺伝子群が〇〇を制御しているだろう、というような曖昧な記述で終わる。)。やはり、何がどこにどれだけ重要であったのかという因果関係をしっかり検証することが研究において重要であり、しっかりとした検証のためには、ウイルスに研究に対する情熱や知識そして、多くの努力が必要なのだということを再認識させていただきました。最後に、ウイルス研究の最先端を学ぶ機会に加え、聴講録を作成させていただく機会を与えてくださったことに深く感謝申し上げます。