

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

加藤 哲久

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



ヒト・ヘルペスウイルス

α -ヘルペスウイルス亜科 (*α -herpesvirinae*)

単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)

単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)

水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)

β -ヘルペスウイルス亜科 (*β -herpesvirinae*)

サイトメガロウイルス(HCMV)

ヒトヘルペスウイルス6型A(HHV-6A)

ヒトヘルペスウイルス7型B(HHV-6B)

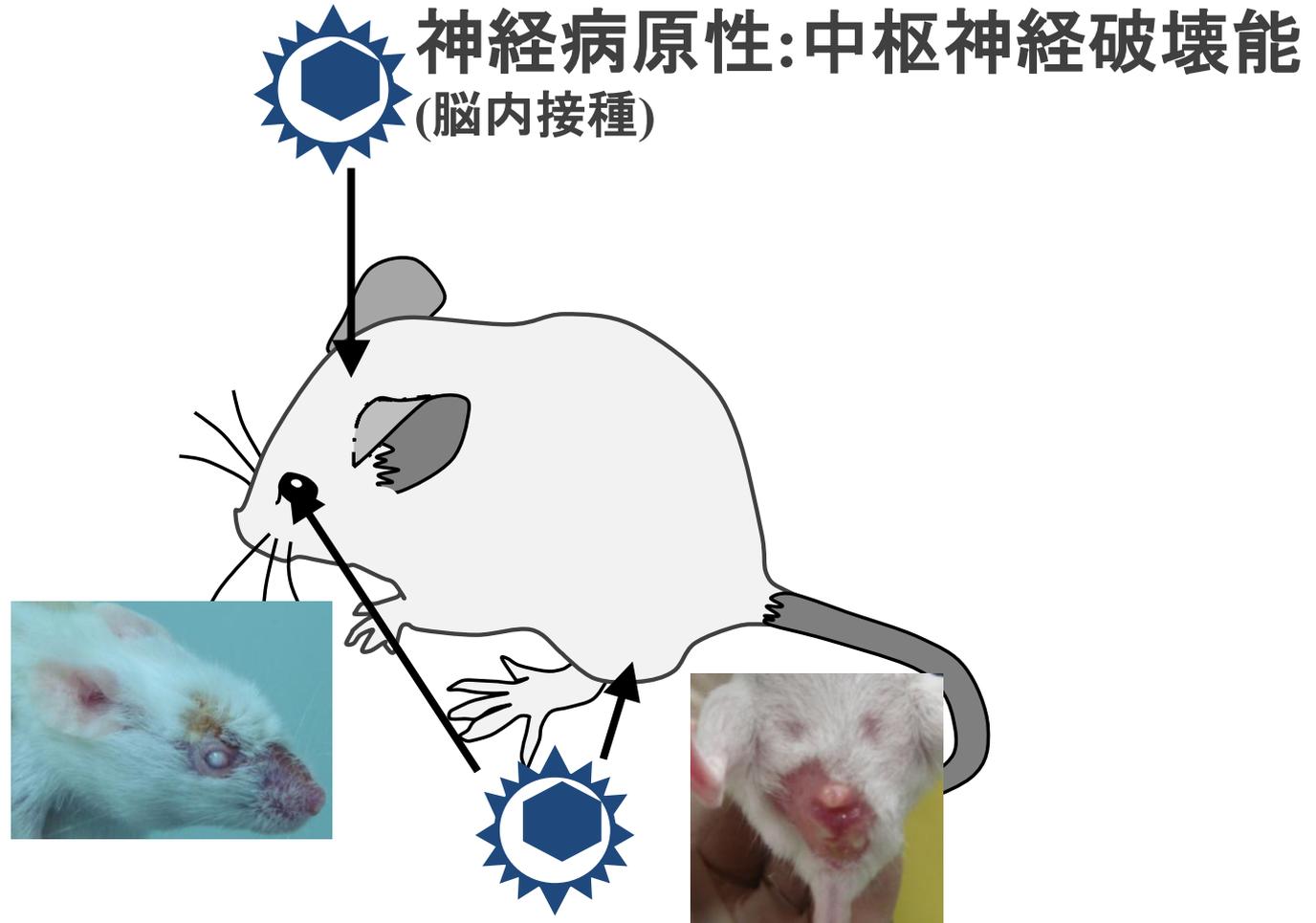
ヒトヘルペスウイルス8型(HHV-7)

γ -ヘルペスウイルス亜科 (*γ -herpesvirinae*)

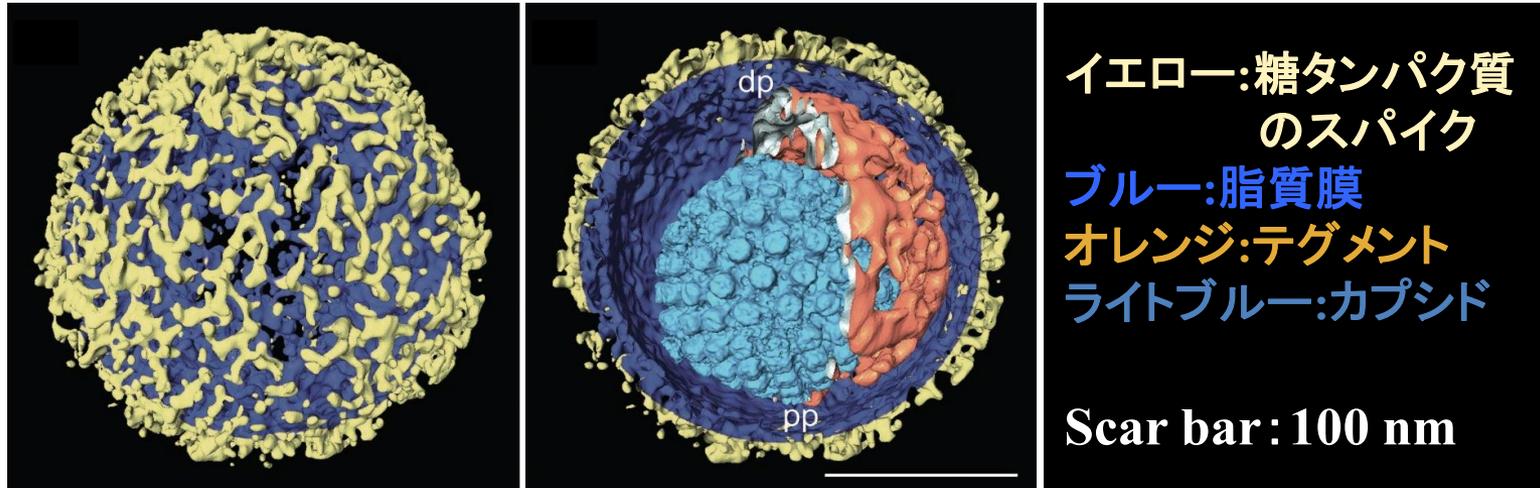
Epstein-Barrウイルス(EBV)

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)

HSV病態マウスモデル



HSV



K. Grünewald et al., *Science*. (2003)

- 直径約200nmの大型DNAウイルス
- 約154kb.p.のdouble strand DNAに
少なくとも84個のORFをコードす
る

HSV Us3



- ウイルス特異的なセリン/スレオニン・PKである

D. J. McGeoch & A. J. Davison, *Nucleic Acids Res.* (1986);
F. Purves et al., *BBA* (1986); F. Purves et al., *J. Virol.* (1986);

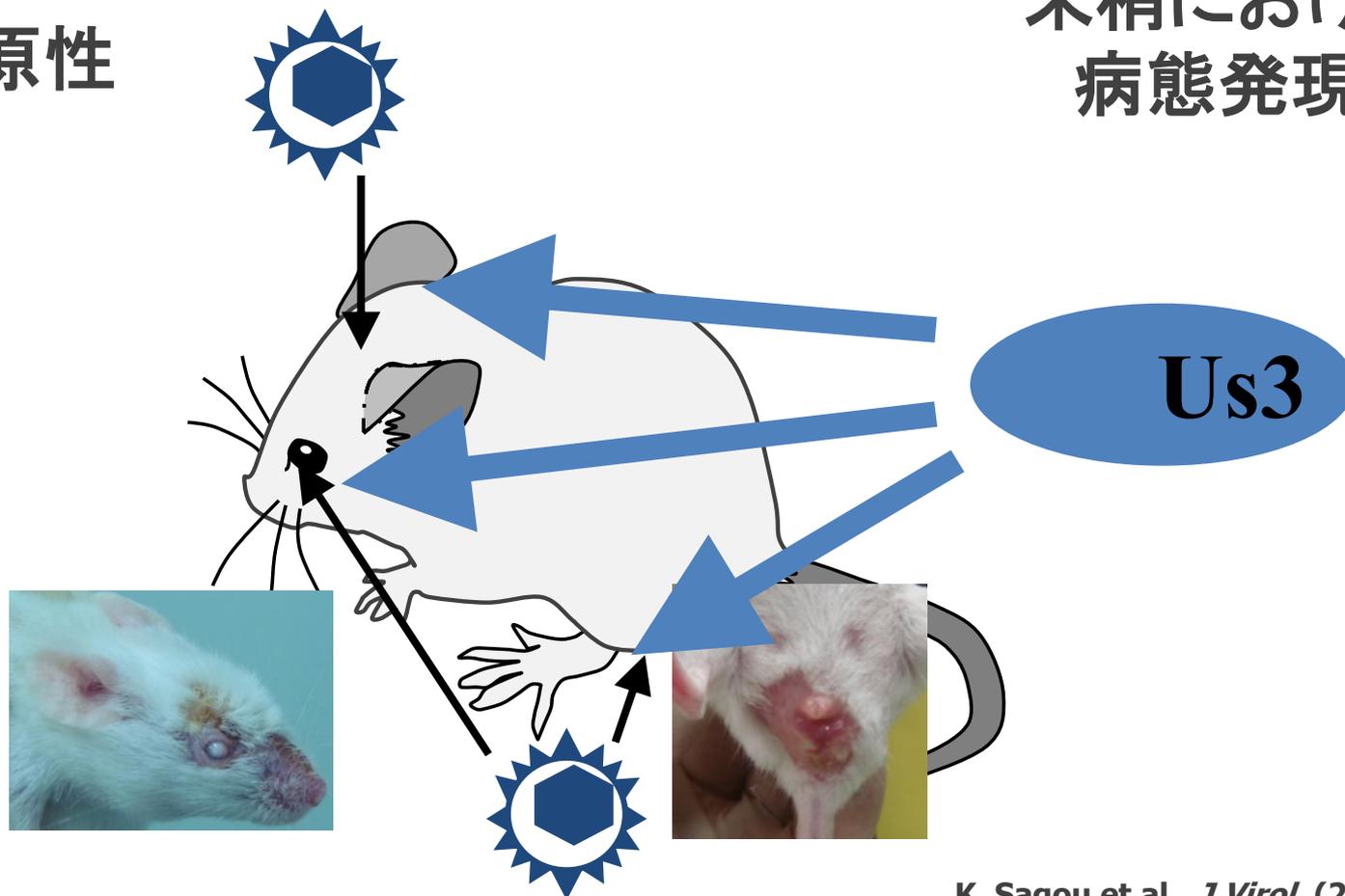
- マウスモデルにおける病態発現に極めて重要である

B. Meignier et al., *Virology* (1988); K. Sagou et al., *J. Virol* (2009)

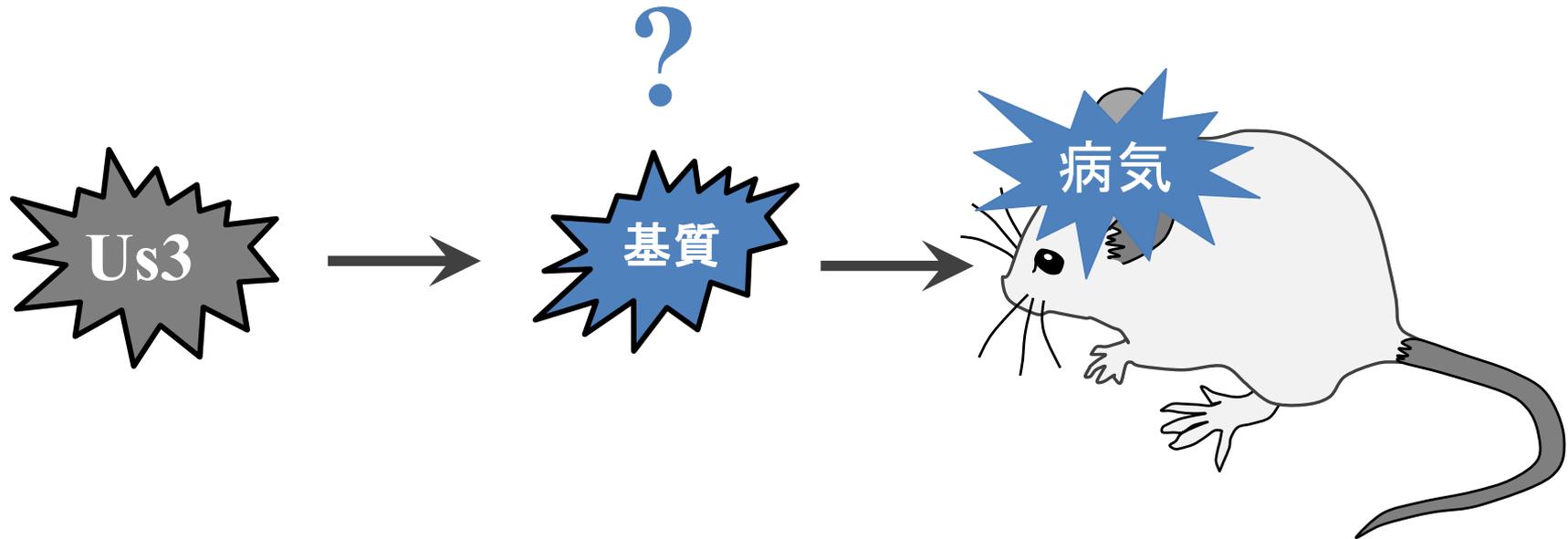
Us3のPK活性は、神経病原性および末梢における病態発現能の両方にとって、極めて重要である

神経病原性

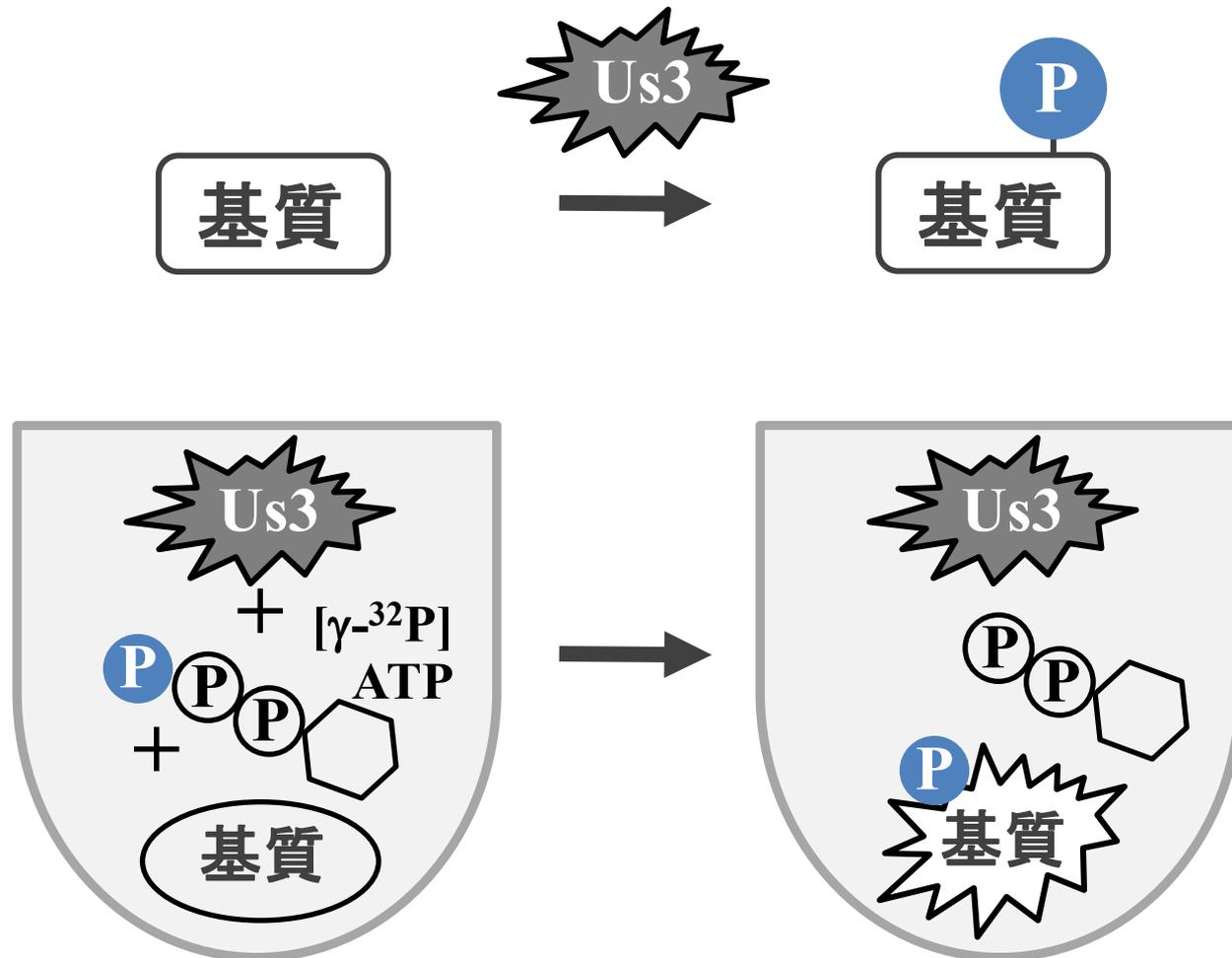
末梢における
病態発現能



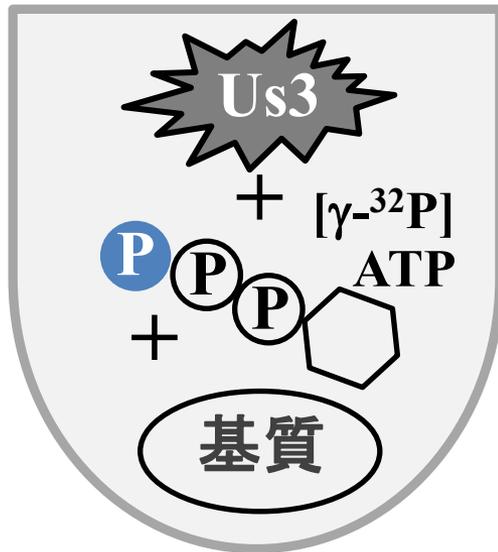
Us3がHSVの病態発現を制御するメカニズム
を明らかにするためには、**基質および
そのリン酸化部位の同定が重要**



試験管内リン酸化反応系は、 細胞内のリン酸化反応を再構成できる



Us3試験管内リン酸化反応系は、 我々のUs3研究の重要な基盤である



- Us3の新規基質およびそのリン酸化部位の同定やその生物学的意義の解明への応用が期待される。
- Us3の活性測定系として、そのままUs3阻害剤スクリーニングに応用が可能である。

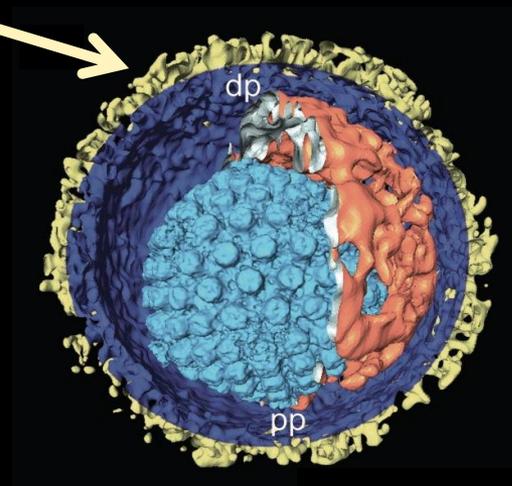
Glycoprotein B (gB)

HSV
genome



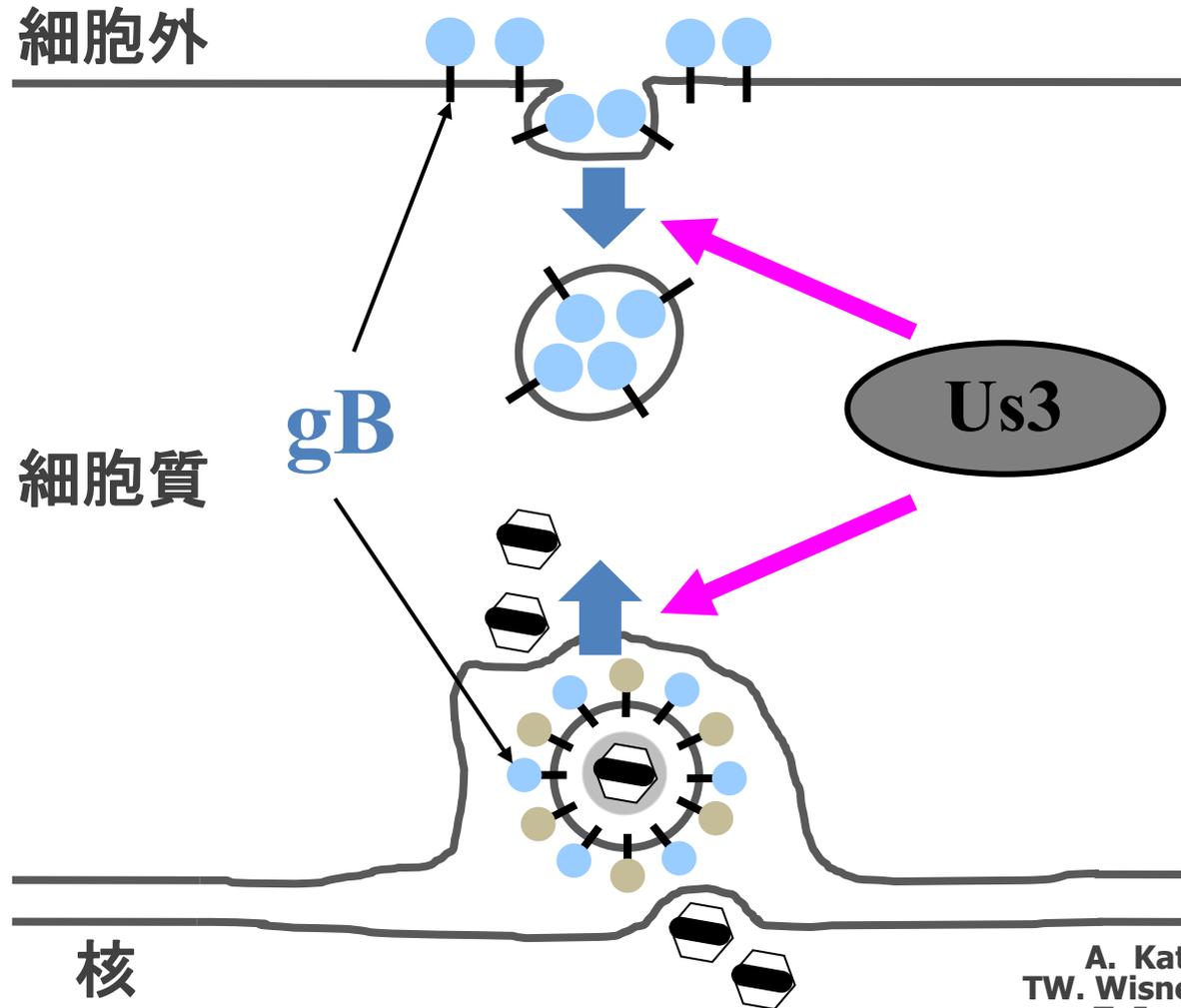
- 主要エンベロープ糖蛋白質であり、
ウイルス侵入に必須である

- 感染細胞の表面に発現する



AD. Brideau et al., *J Clin Virol.* (2000)

Us3によるgBのリン酸化は、 gBのエンドサイトーシスおよび カプシドの核膜通過を促進する



HSV dUTPase (vdUTPase)



- 宿主dUTPaseのホモログである

SJ Caradonna et al, *J Biol Chem.* 1981

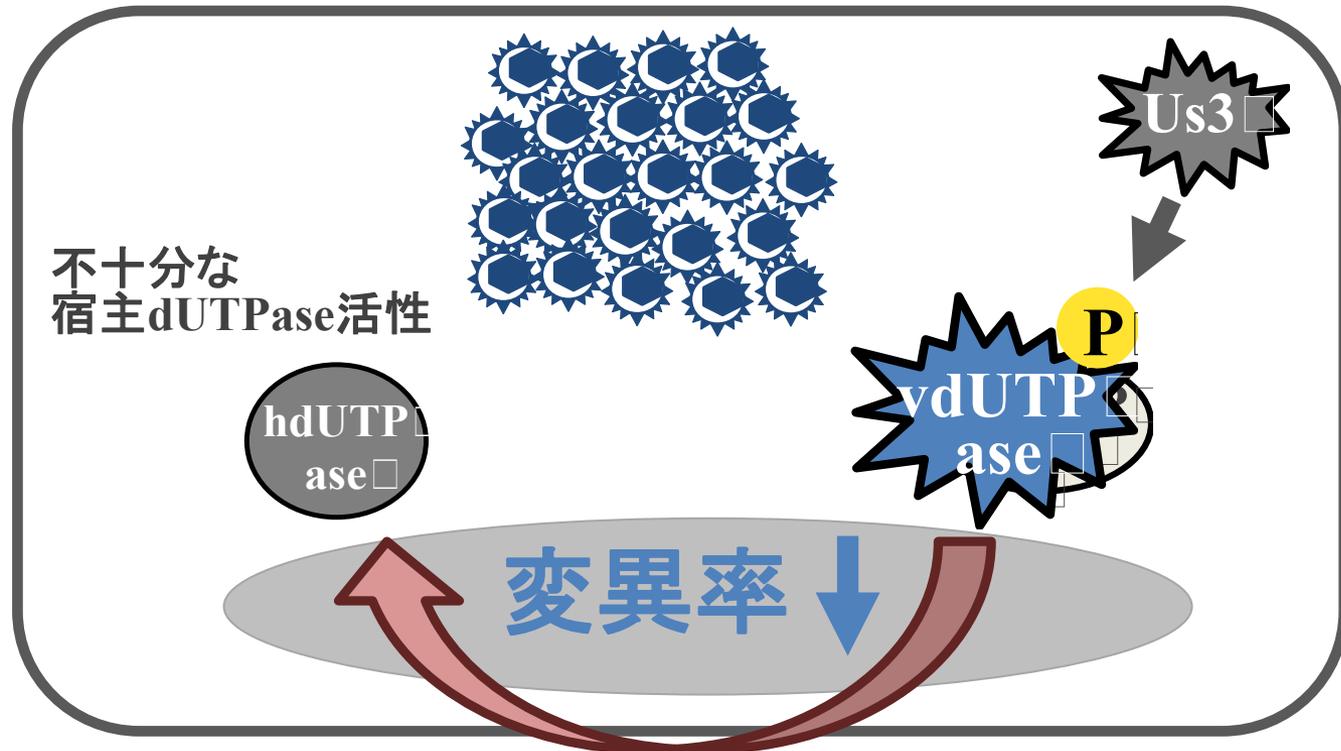
- HSV UL50にコードされ、全てのヒト・herpesvirusに保存される

AJ Davison et al, *J Virol.* 1984

- Poxvirus、adenovirus、iridovirus等の多数のDNA virusや
D-type retrovirusに保存される

R. Chen et al., *J. Gen. Virol.* 2002

Us3によるvdUTPaseのリン酸化は、vdUTPaseを活性化し、
宿主dUTPase活性の不足を補填することで、
正確なゲノム複製を維持し、効率的にウイルスを増殖される



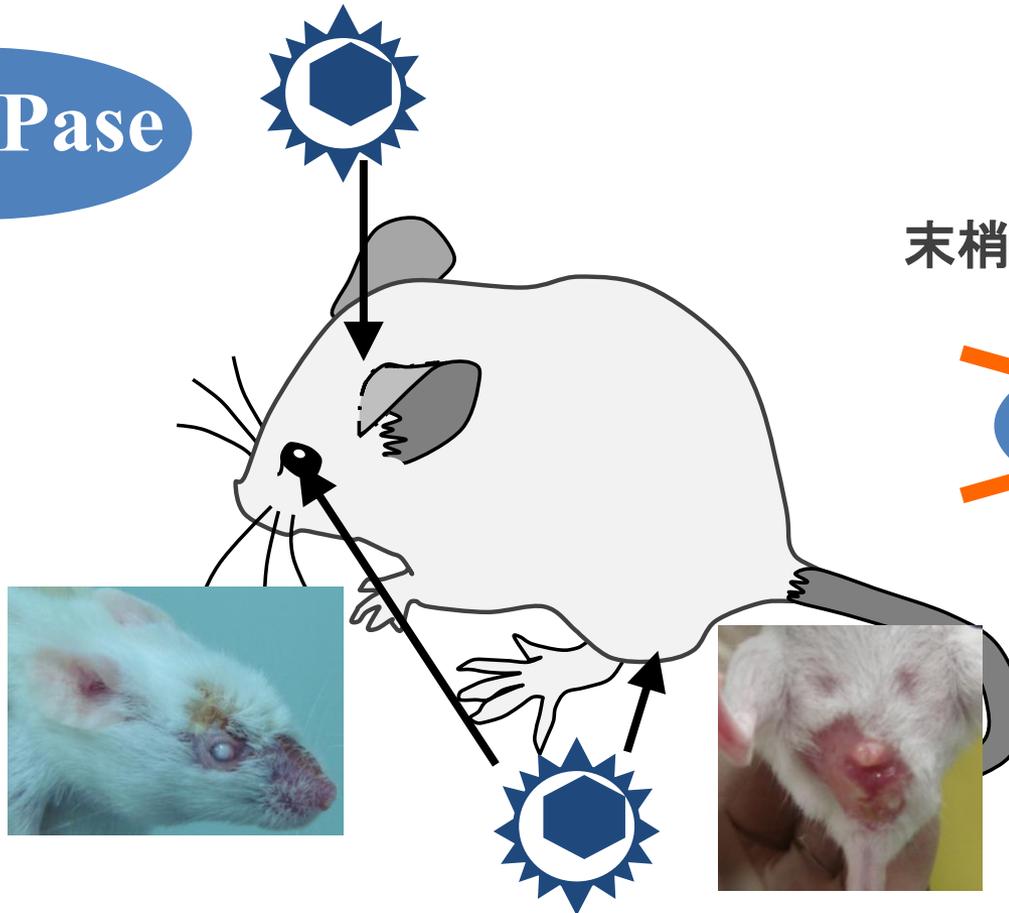
補填

A. Kato et, al. *J Virol.* (2014 a)
A. Kato et, al. *J Virol.* (2014 b)
A. Kato et, al. *J Virol.* (2015)

vdUTPase Ser-187のリン酸化は 特異的に神経病原性を司る

神経病原性

vdUTPase



末梢における病態発現能

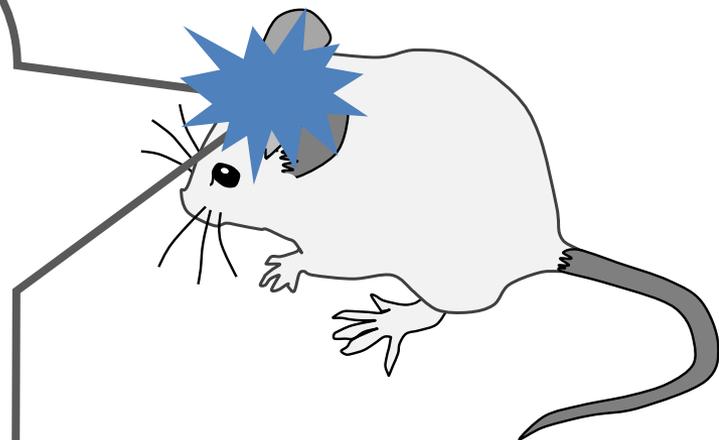
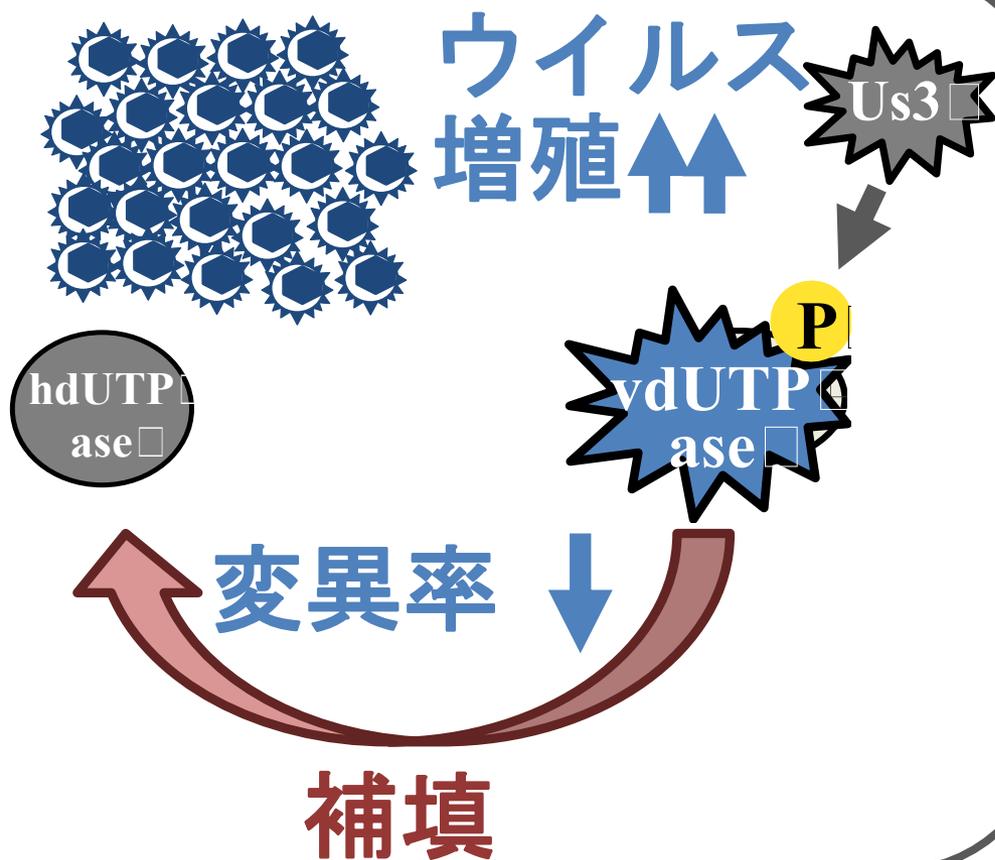
~~vdUTPase~~

Us3

UL47

gB

Us3によるvdUTPaseのリン酸化は、vdUTPaseを活性化し、
中枢神経系における宿主dUTPase活性の不足を
補填することで、正確なゲノム複製が維持し、
ウイルス増殖および病態発現を促進する



謝辞

名古屋大学大学院・医学系研究科
西山幸廣

大阪大学・微生物病研究所
荒瀬 尚

京都大学・ウイルス研究所
小柳義夫

東京大学・農学部・獣医学科
明石博臣

Oregon Health & Science University
David C. Johnson
Todd W. Wisner

東京大学・医科学研究所・
疾患プロテオミクスラボラトリー
尾山大明
秦 裕子

東京大学・医科学研究所・顕微鏡コアラボ
渡海紀子

東京大学・医科学研究所・感染・免疫部門
川口 寧
山本真悠子(現、ヤクルト製薬)
今井孝彦(現、日生研)
神道慶子(現、東大医科研・感染症センター)
廣畑吉崇(現、テバ製薬)
現、旧ラボメンバーの皆様

