

第14回ウイルス学キャンプ in 湯河原聴講録

招待講演：有井 潤 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と宿主細胞膜との相互作用」を拝聴して

北海道大学 国際感染症学院 国際疫学部門 博士課程1年
奥谷 公亮

〈概要〉

単純ヘルペスウイルス (HSV) は、エンベロープを保有する2本鎖DNAウイルスであり、1型と2型 (HSV-1 および HSV-2) に分類される。HSV は上皮細胞に感染後、神経細胞に潜伏感染することが知られ、ヒトに口唇ヘルペス、脳炎、そして性器ヘルペスといった多様な病態を引き起こす。抗ヘルペス薬としてウイルス DNA の伸長を阻害するアシクロビルが存在する。しかしながら、潜伏感染している HSV に対して効果はほとんど示さないため、全く異なる機序の治療薬の開発が期待されている。HSV の増殖環のうち、宿主細胞の膜通過はウイルスにとって必要不可欠な過程であり、そのメカニズムの解明は新しい抗ウイルス薬の開発に寄与すると考えられる。

今回は、有井先生に HSV-1 の宿主細胞膜通過メカニズムに関するこれまでの研究についてご講演いただきました。

・細胞膜通過メカニズムの解明

先行研究から、HSV-1 の細胞侵入にはウイルス糖タンパク質 gD が重要な役割を持つことが明らかとなり、細胞表面に発現する HVEM や Nectin-1 が gD レセプターとして同定された。しかしながら、受容体を介さないエンドサイトーシスによる HSV-1 の細胞侵入が報告されており、その機序は解明されていなかった。

有井先生らは、細胞膜融合過程において必須の役割を担う糖タンパク質 gB に注目し、その機能解析をされた。その結果、gB が宿主細胞に発現する PILRa や NMHC-IIA に結合することで HSV-1 の細胞膜融合が起こることを明らかにした。しかしながら、PILRa は免疫細胞に強く発現し、NMHC-IIA は上皮細胞に強く発現するタンパク質である。HSV-1 は神経細胞に潜伏感染し、稀ではあるものの、致死的な脳炎を引き起こすなど、神経指向性が強い。これまでの研究では、神経細胞に主に発現する gB 受容体の存在は未だ解明されていなかった。さらに研究を進め、神経細胞に強く発現する NMHC-IIB も HSV-1 の gB 受容体であることを明らかにした。

・核膜通過メカニズムの解明

HSV-1 は核内で増殖し、直径約 100nm のヌクレオカプシドを形成する。その大きさゆえ、ヌクレオカプシドは核膜孔を通過できない。そこで、HSV-1 は核内膜を1次エンベロープとして核内外膜間へ出芽し、核外膜と1次エンベロープが融合することで細胞質へ移行する。細胞において、核膜の伸長・切断は緻密に制御されている。核膜の内膜を裏打ちするラミンをコードする遺伝子変異により引き起こされる遺伝病はラミノパシーと呼ばれ、末梢神経、脂肪組織、そして全身に症状を呈する。特に全身性ラミノパシーは早老症を呈し、患者の平均寿命は非常に短い。このように、生体が生存する上でも核膜の調整は重要である。そのため、HSV-1 は宿主因子とうまく相互作用することで核膜通過を可能にしていると考えられた。先生らの研究により、HSV-1 由来のタンパク質 UL31 および UL34 がヌクレオカプシドの小胞媒介性核外輸送に必須であり、ESCRT-III や

CHMP4 といった宿主因子を利用して核膜と 1 次エンベロープの切断および融合を行っていることが明らかとなった。

<感想>

今回の講演を拝聴して、HSV-1 が細胞で増殖する際の障壁となる、細胞膜および核膜の通過メカニズムをどのように明らかにしていったのかを聞くことが出来ました。ウイルスは、細胞内環境を維持するために重要な宿主因子を巧みに利用することで、増殖を可能にしていると感じました。細胞内シグナル伝達系の話は複雑に見えてしまいがちですが、有井先生のご講演では体系づいて説明されていたので、分かりやすく、より詳しく知りたいと思わせるご講演でした。研究に対する姿勢だけでなく、プレゼン法も学ばせていただきました。

ウイルスキャンプは、最先端のウイルス研究を知るだけでなく、様々なキャリアを持つ先生方と交流することができ、これからの大学院生活のための大きな糧となりました。企画・運営してくださった先生方に深く感謝申し上げます。