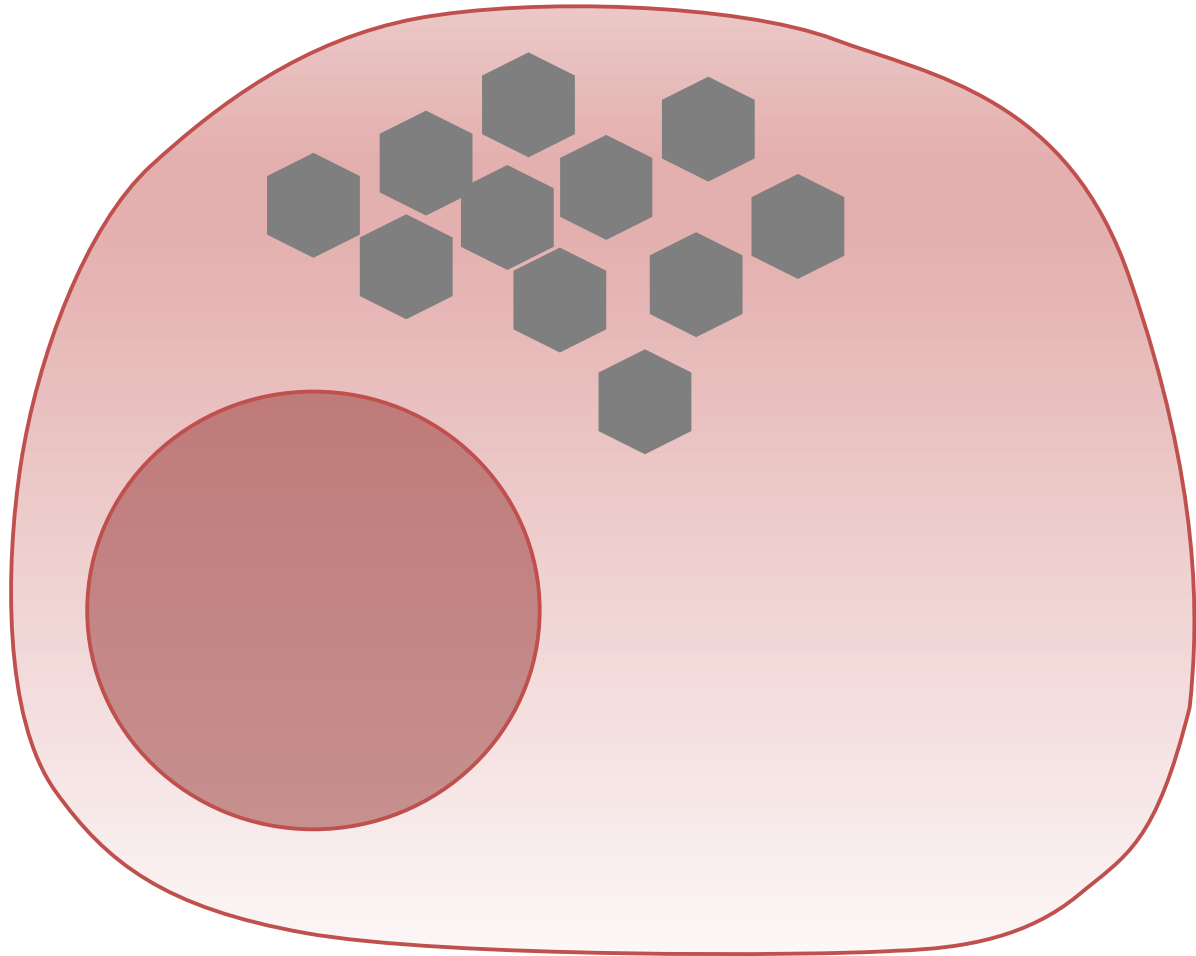
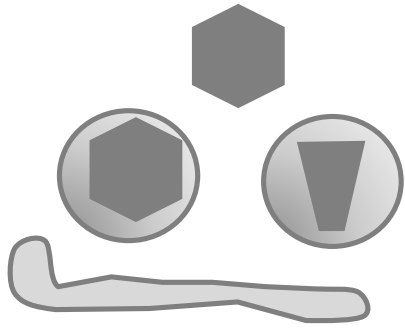


単純ヘルペスウイルスと 宿主細胞膜との相互作用

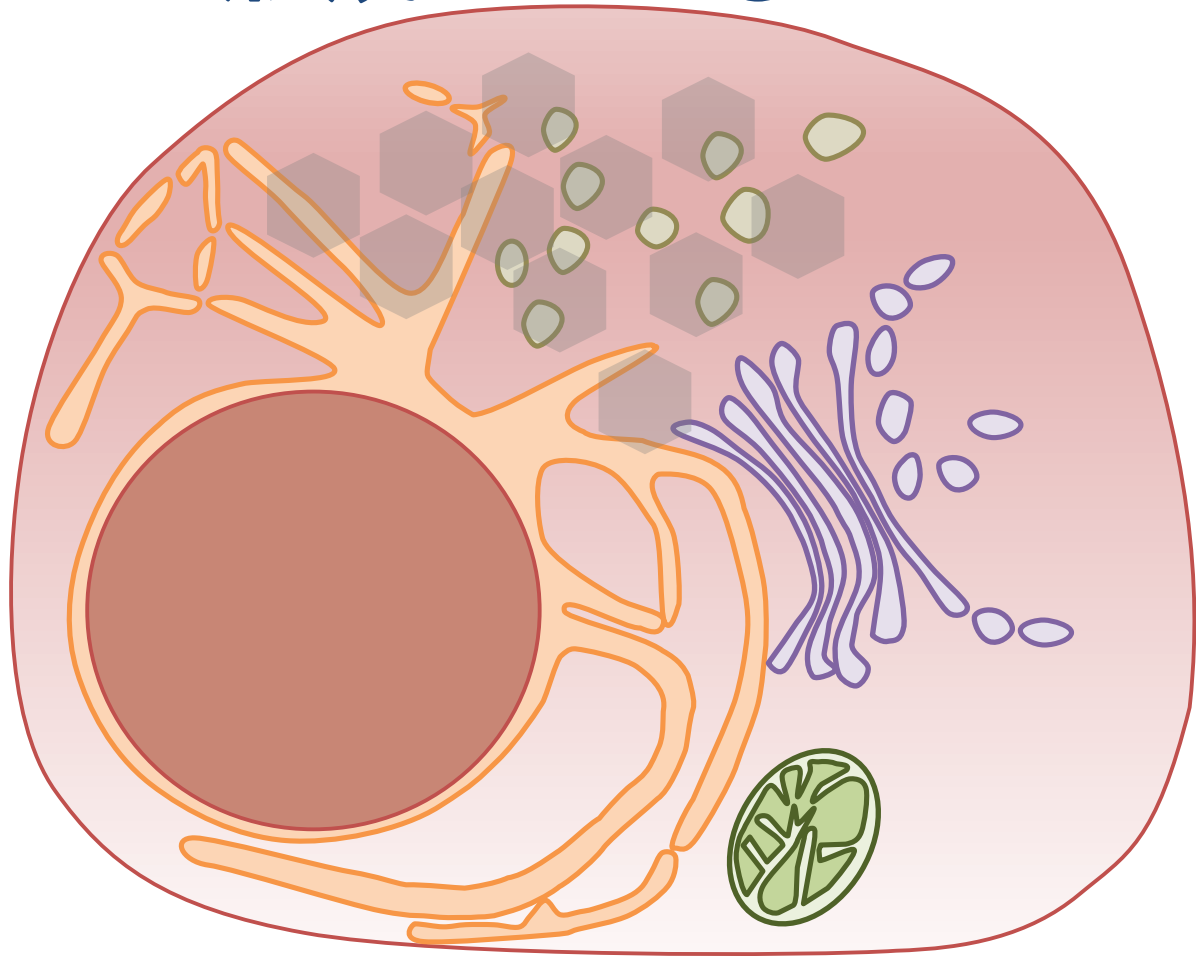
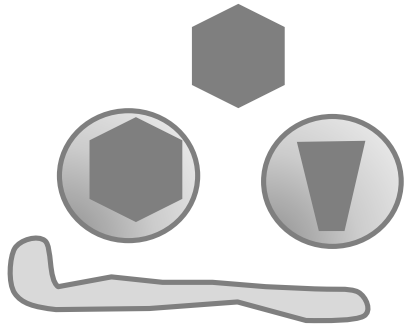
有井 潤

東京大学医科学研究所
ウイルス病態制御分野

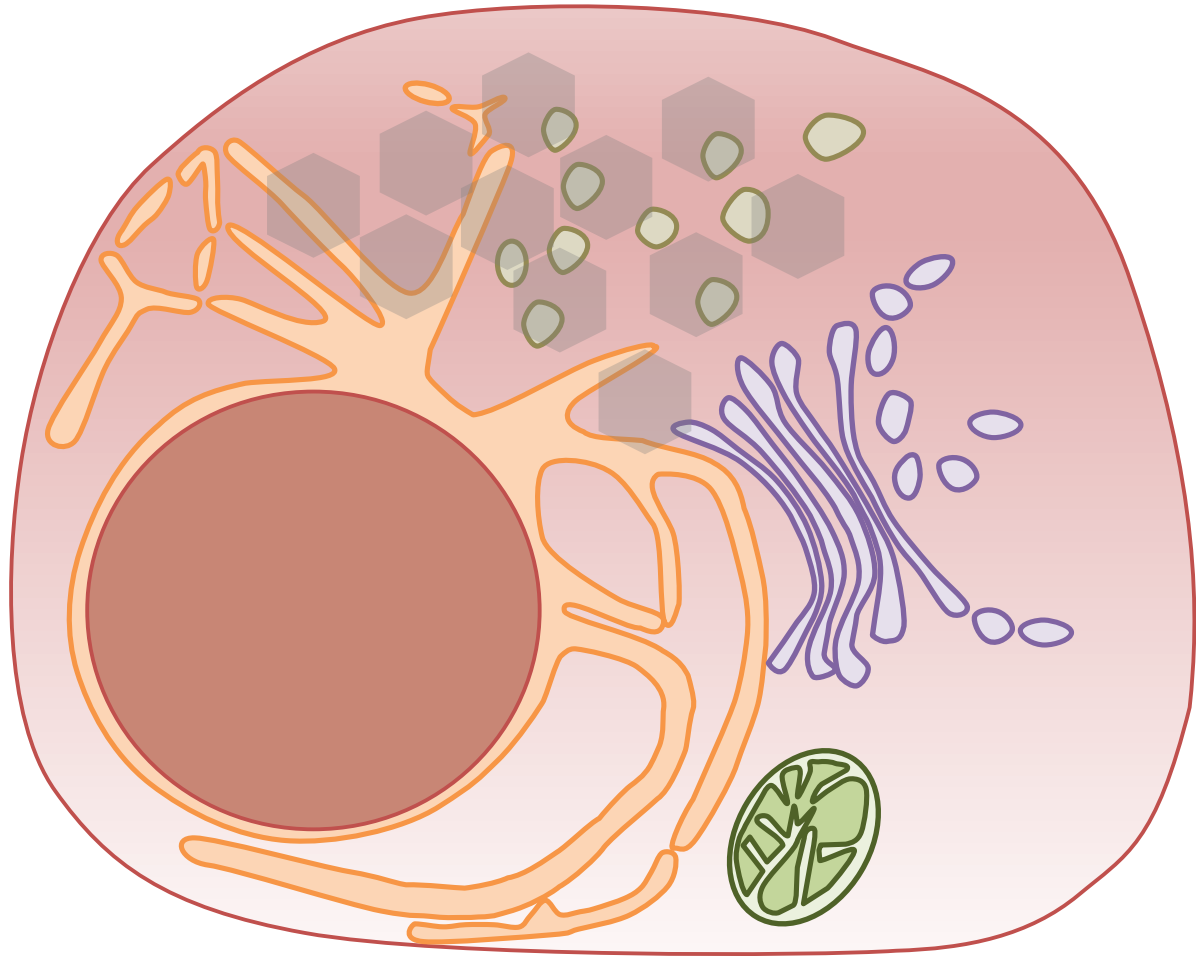
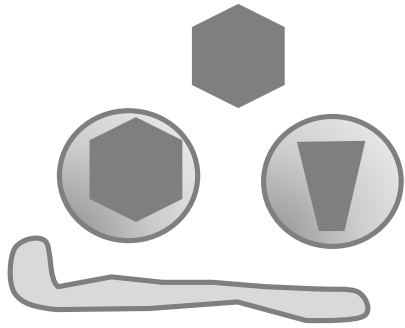
ウイルスは細胞の中でしか 増殖することができない



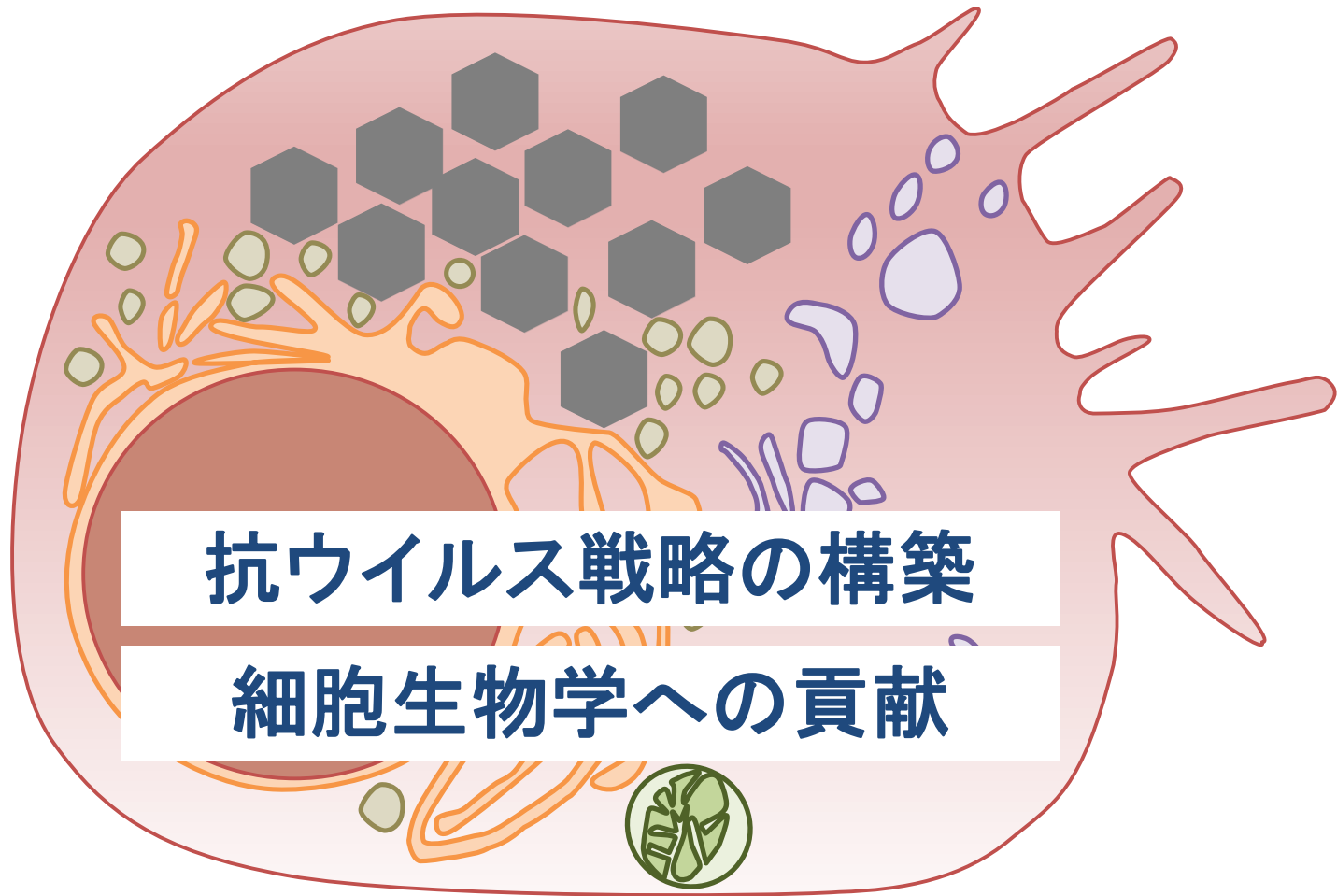
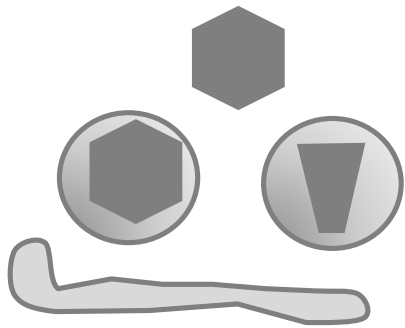
真核細胞は、膜構造の内外を厳密に
区分することで複雑な細胞内小器官を
形成している



細胞内で増殖するウイルスにとって、
細胞の膜構造は大きな障壁といえる



**ウイルスは細胞由来の膜を、
自らにとって都合よく変化させる**

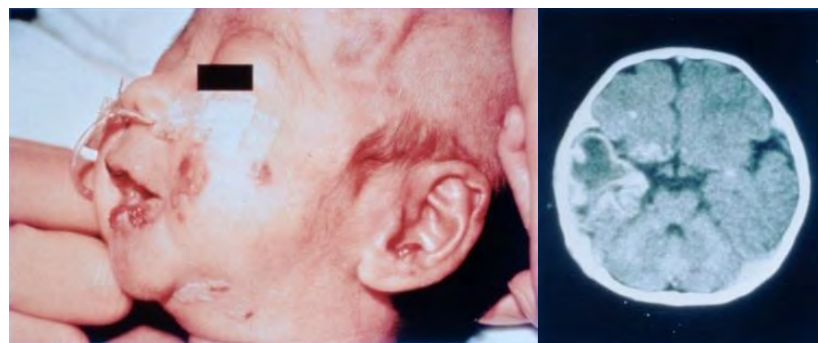
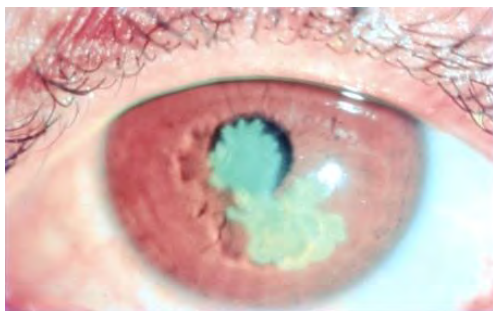


抗ウイルス戦略の構築

細胞生物学への貢献

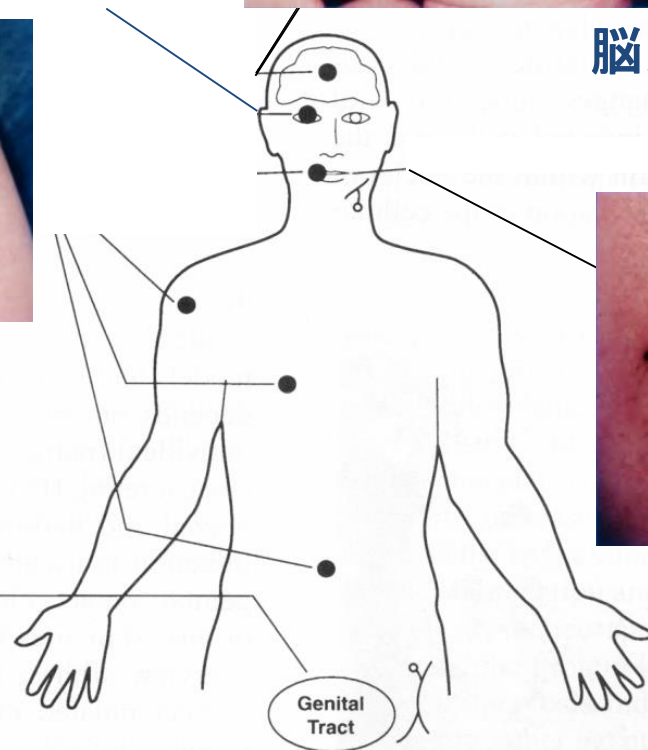
単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)

眼疾患



脳炎

皮膚疾患

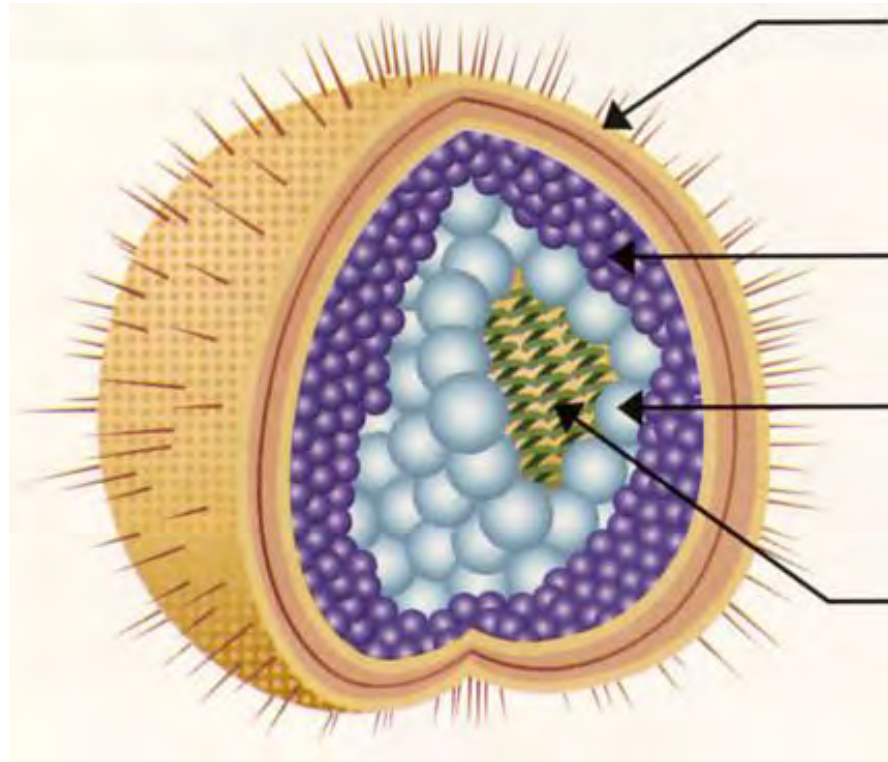


口唇ヘルペス



性器ヘルペス

HSV-1のウイルス粒子構造



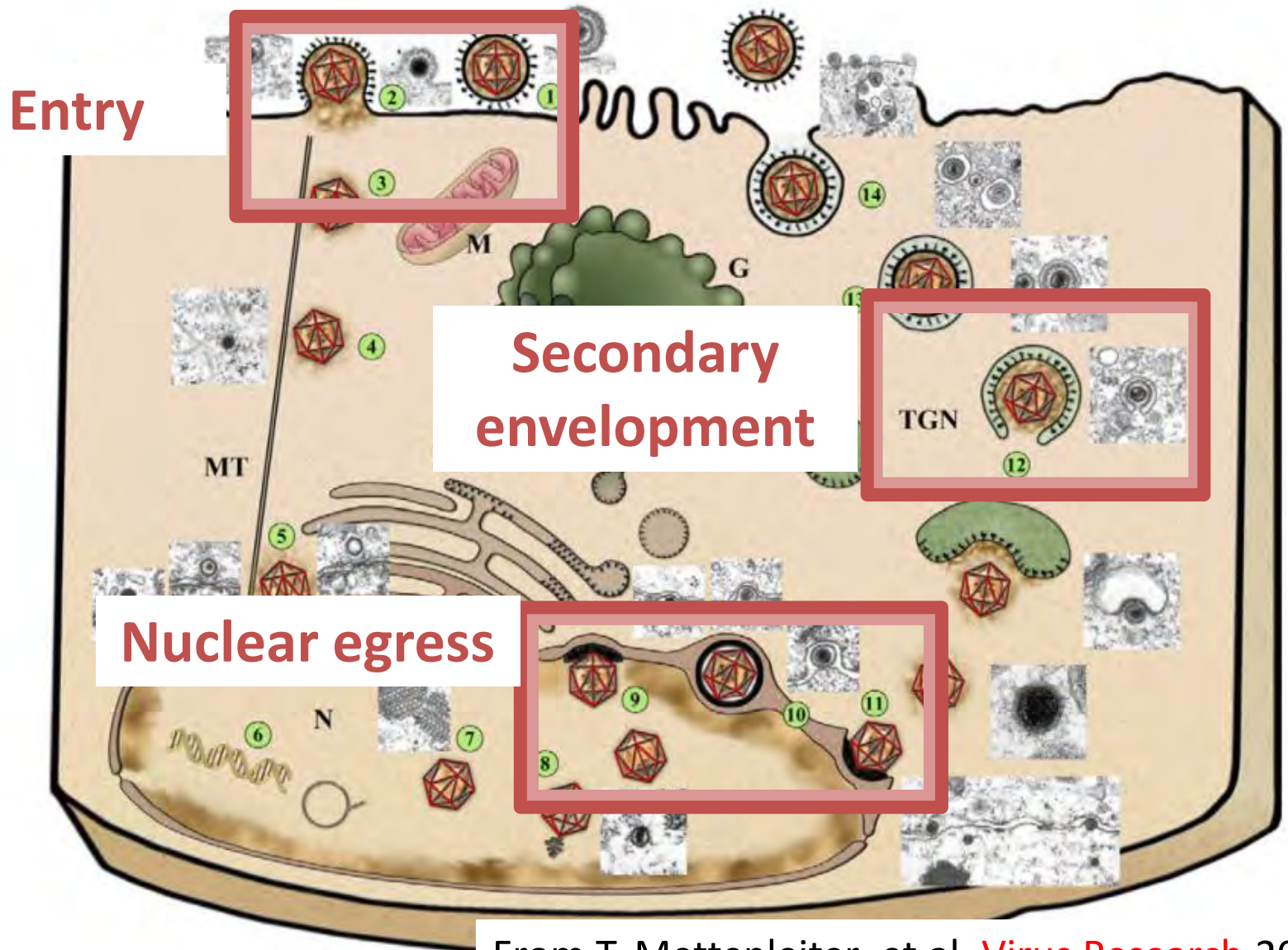
エンベロープ

テグメント

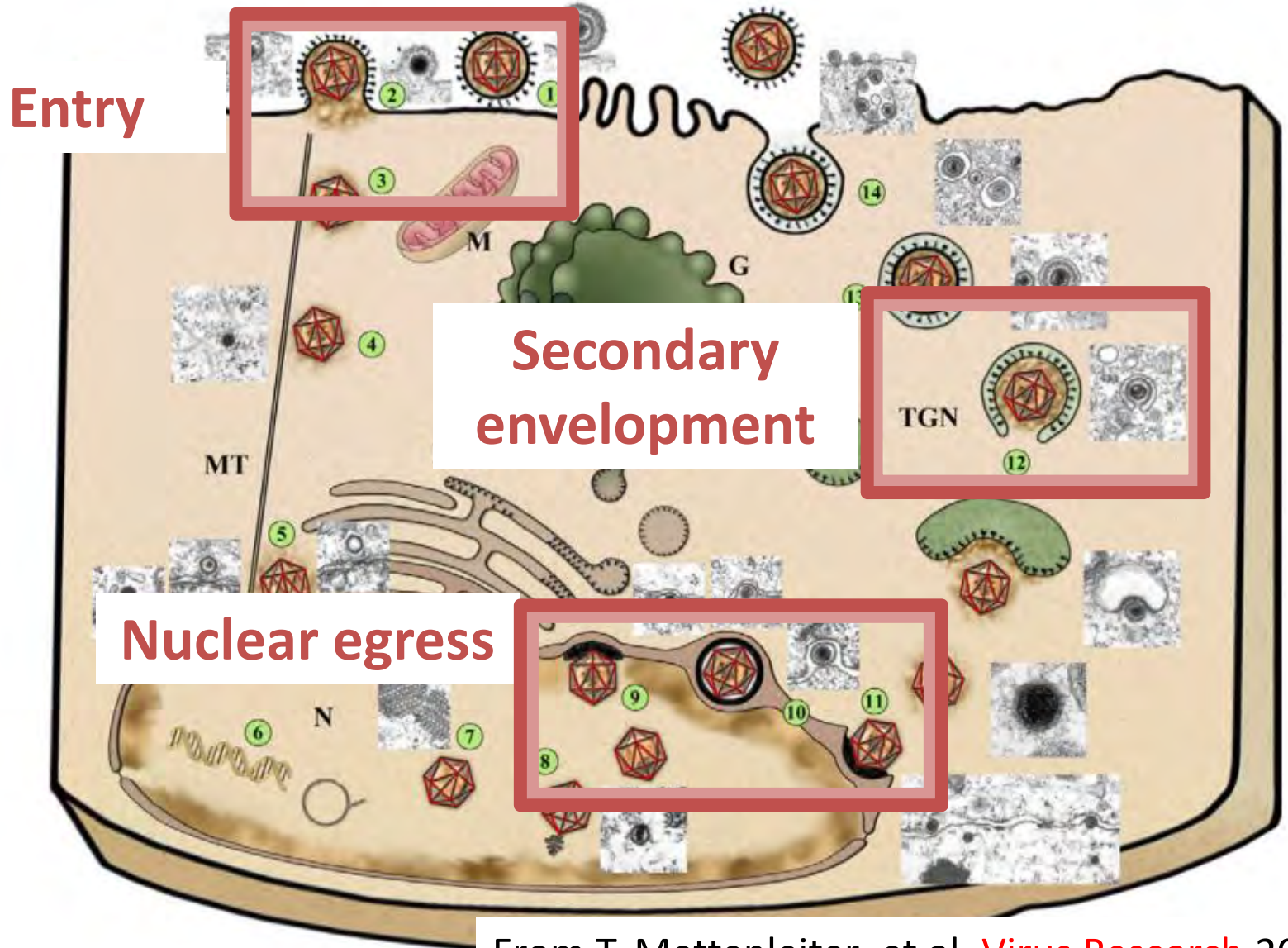
カプシド

ウイルスDNA

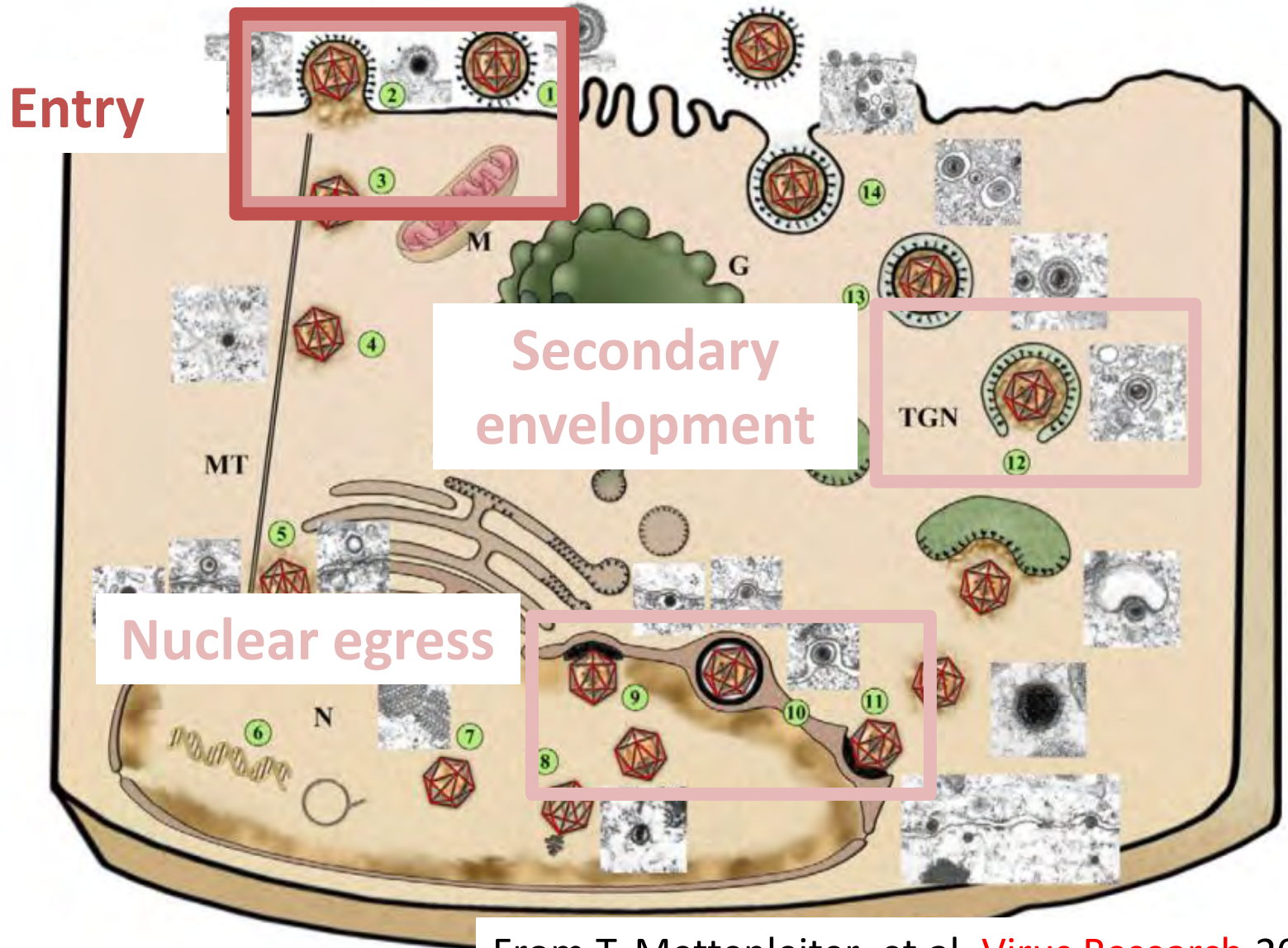
HSV-1の細胞内における感染環



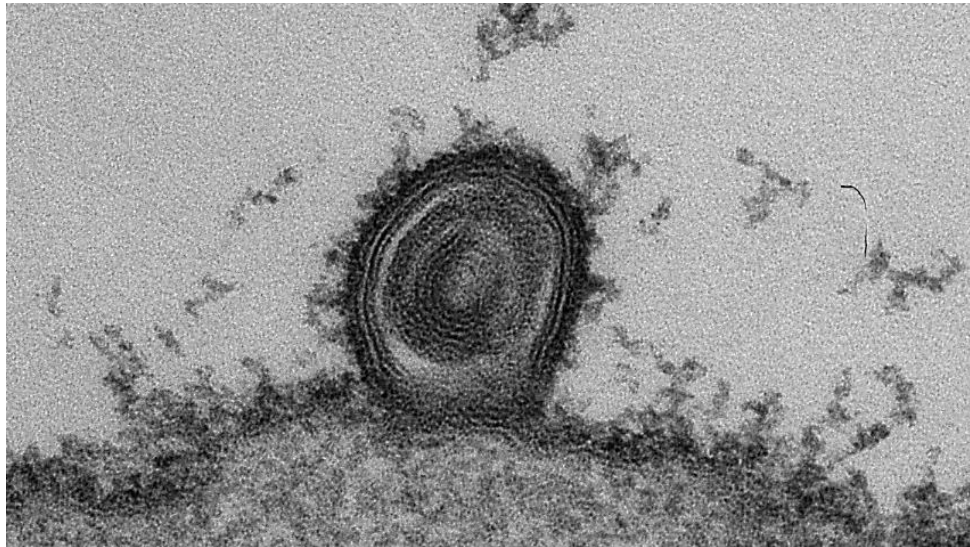
HSV-1は宿主細胞の膜を 4回通過する必要がある



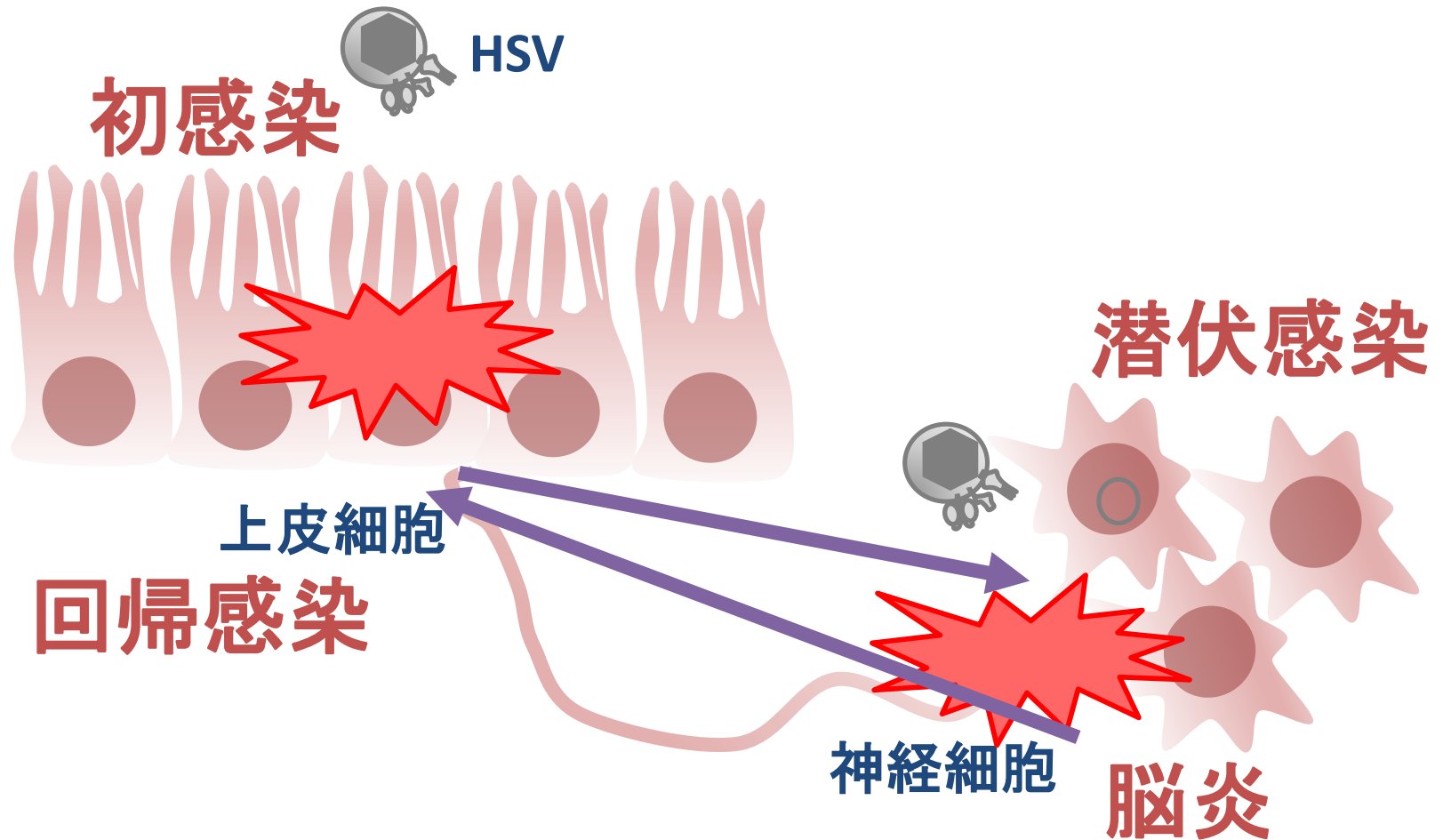
HSV-1は宿主細胞の膜を 4回通過する必要がある



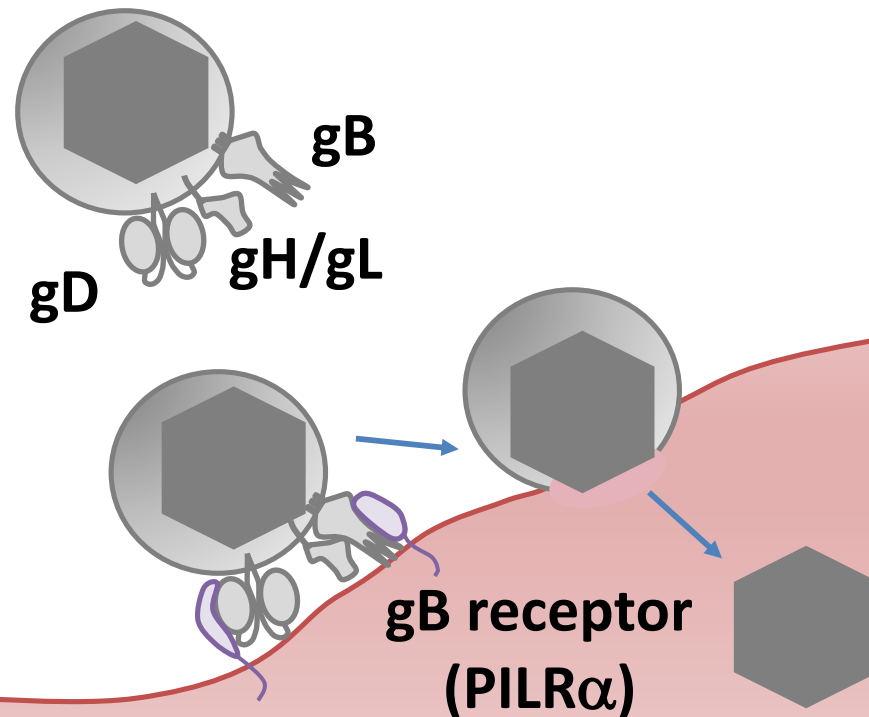
**エントリーレセプターは、
ウイルスの指向性や病態を決定する**



生体におけるHSV-1の主要なターゲットは 上皮細胞と神経細胞である

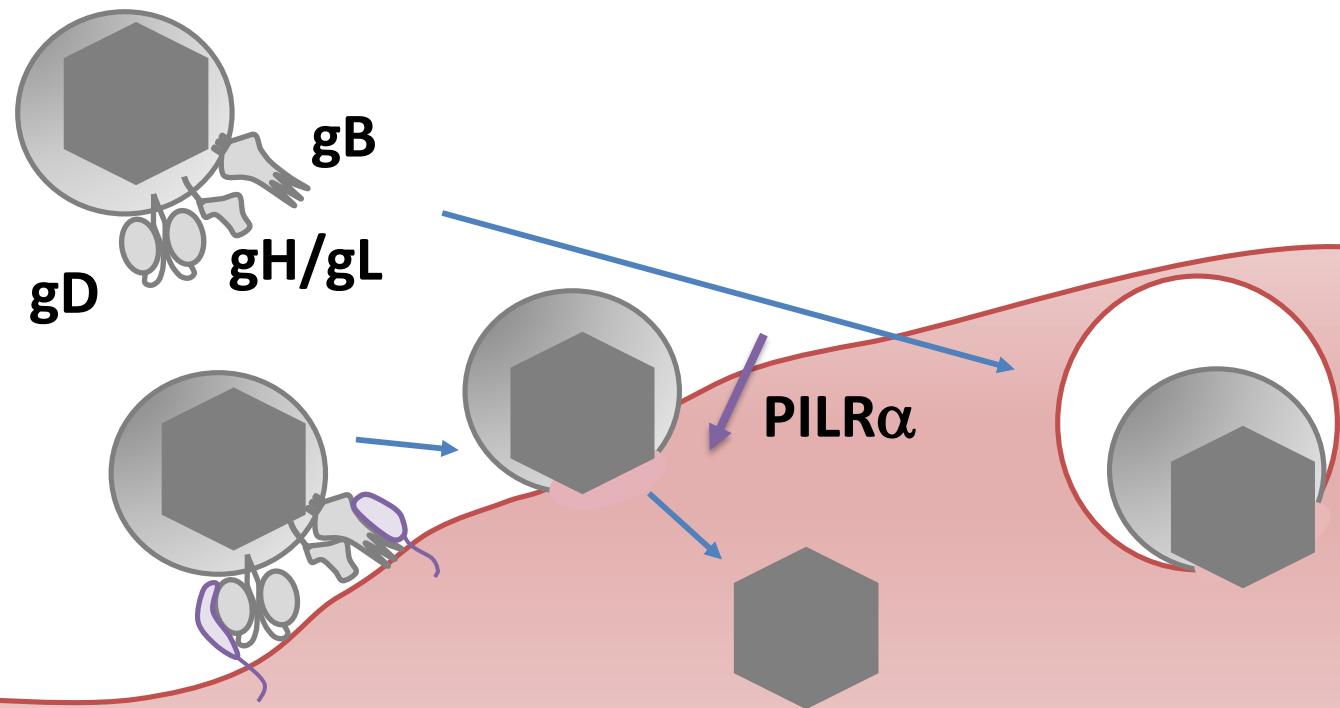


HSV-1による細胞侵入は、 4つの糖タンパク質が必要とされる 複雑な過程である



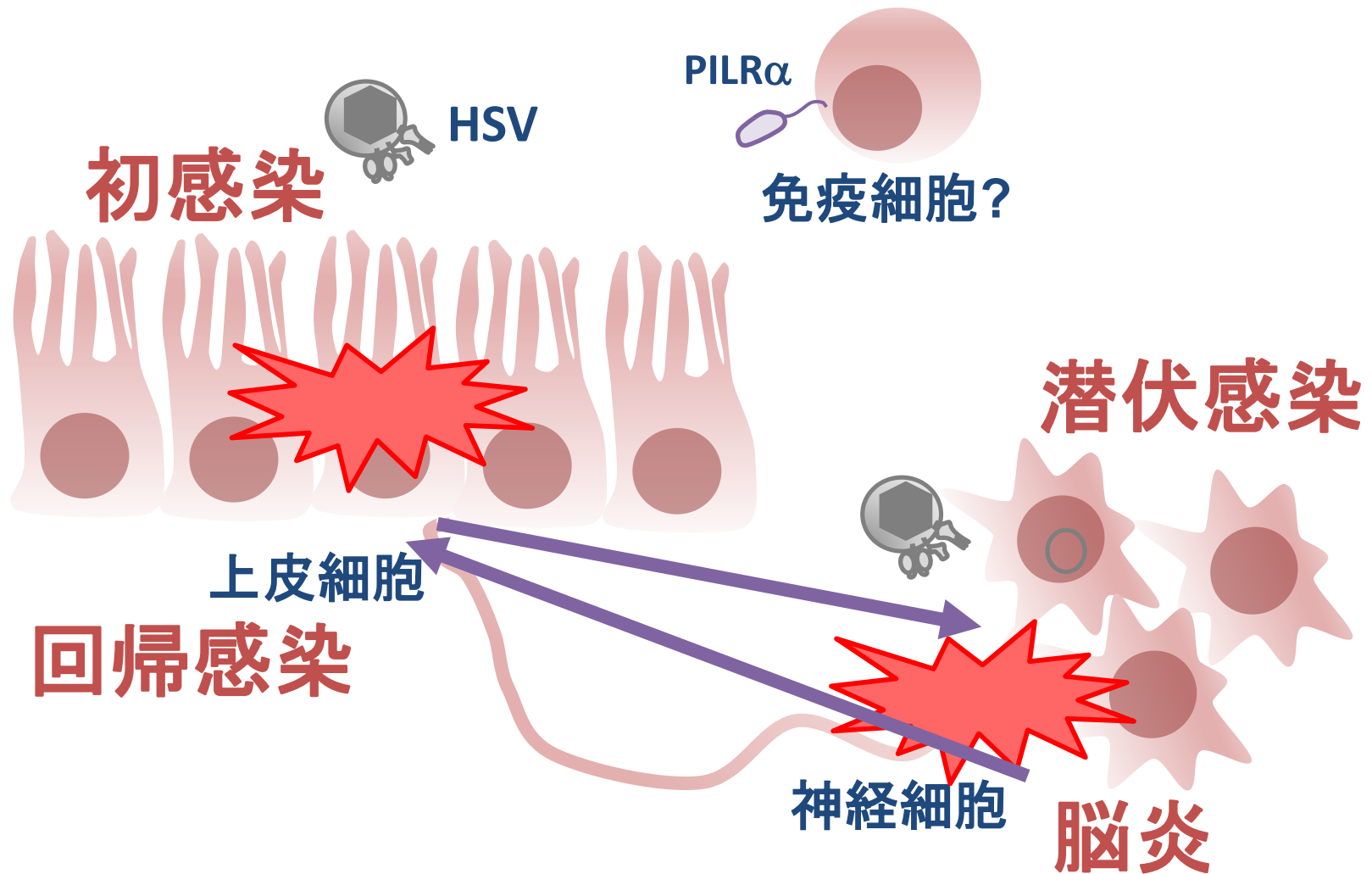
gD receptor (HVEM、nectin1) (T. Satoh et al, **Cell** 2008)

HSV-1は細胞表面でのfusionおよび endocytosisを介した 2種類の侵入経路を用いる



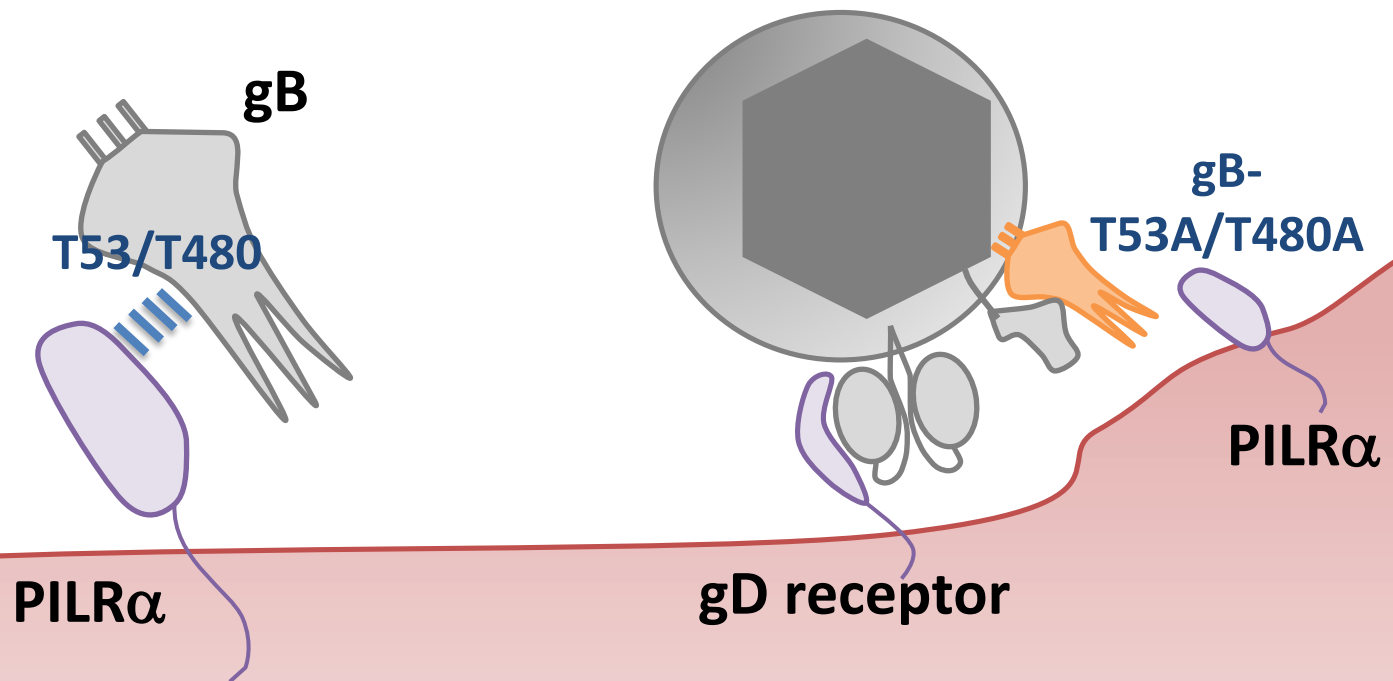
PILR α の発現によって、HSV-1の細胞侵入を
endocytosisからdirect fusionに切り替えることができる

生体におけるHSV-1の主要なターゲットは 上皮細胞と神経細胞である



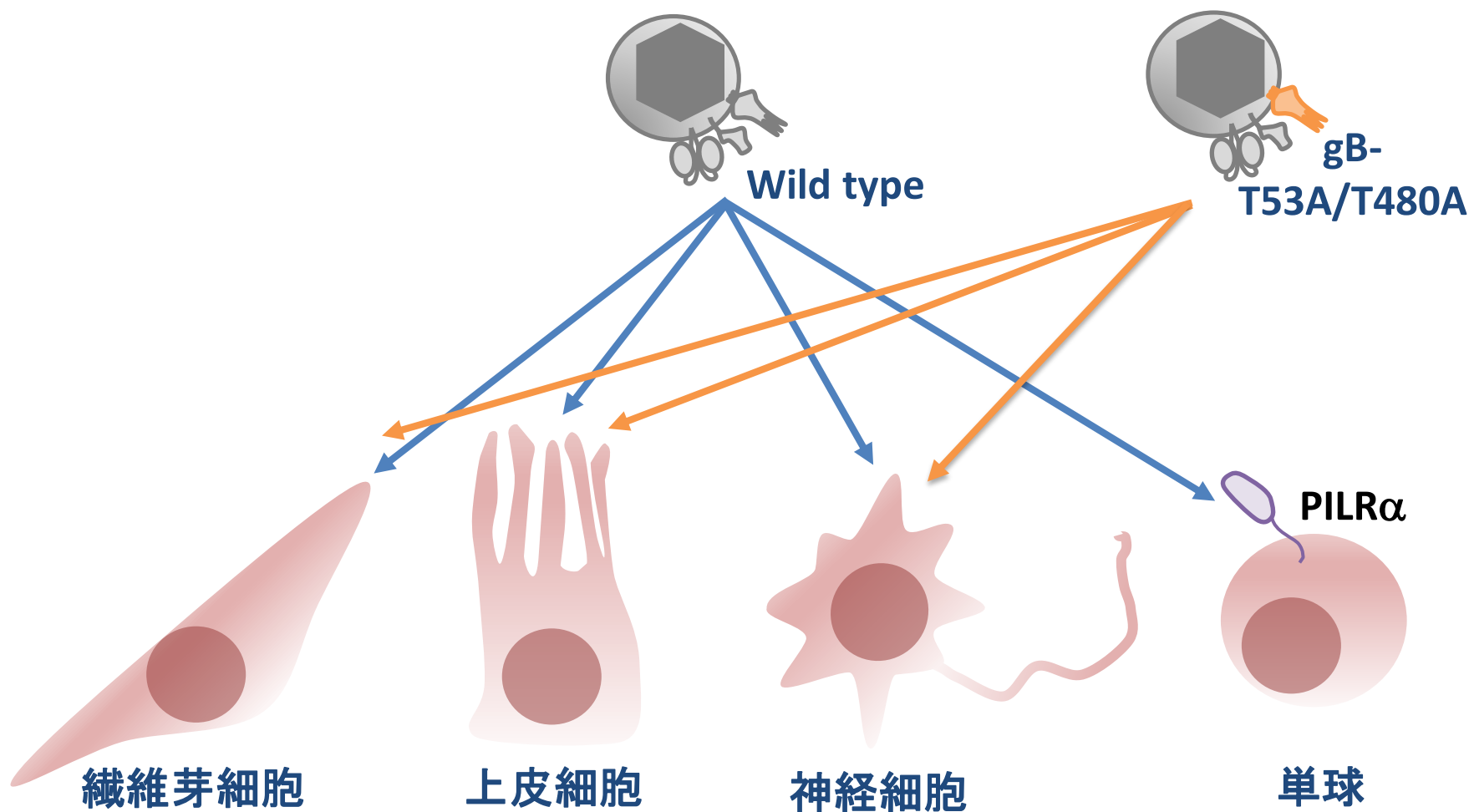
PILR α への結合は、gB T53/T480におけるO型糖鎖修飾が必要である

J. Wang et al, **J.Virol** 2010



(J. Arii et. al, **J. Virol** 2010)

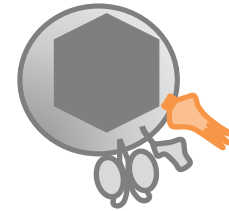
gB-T53A/T480A変異ウイルスは、 PILR α 依存的な細胞侵入のみが阻害されていた



gB-T53A/T480A変異は、マウス脳内接種モデルには影響を与えなかったが、マウス角膜炎モデルにおける病原性は低下していた



Wild type

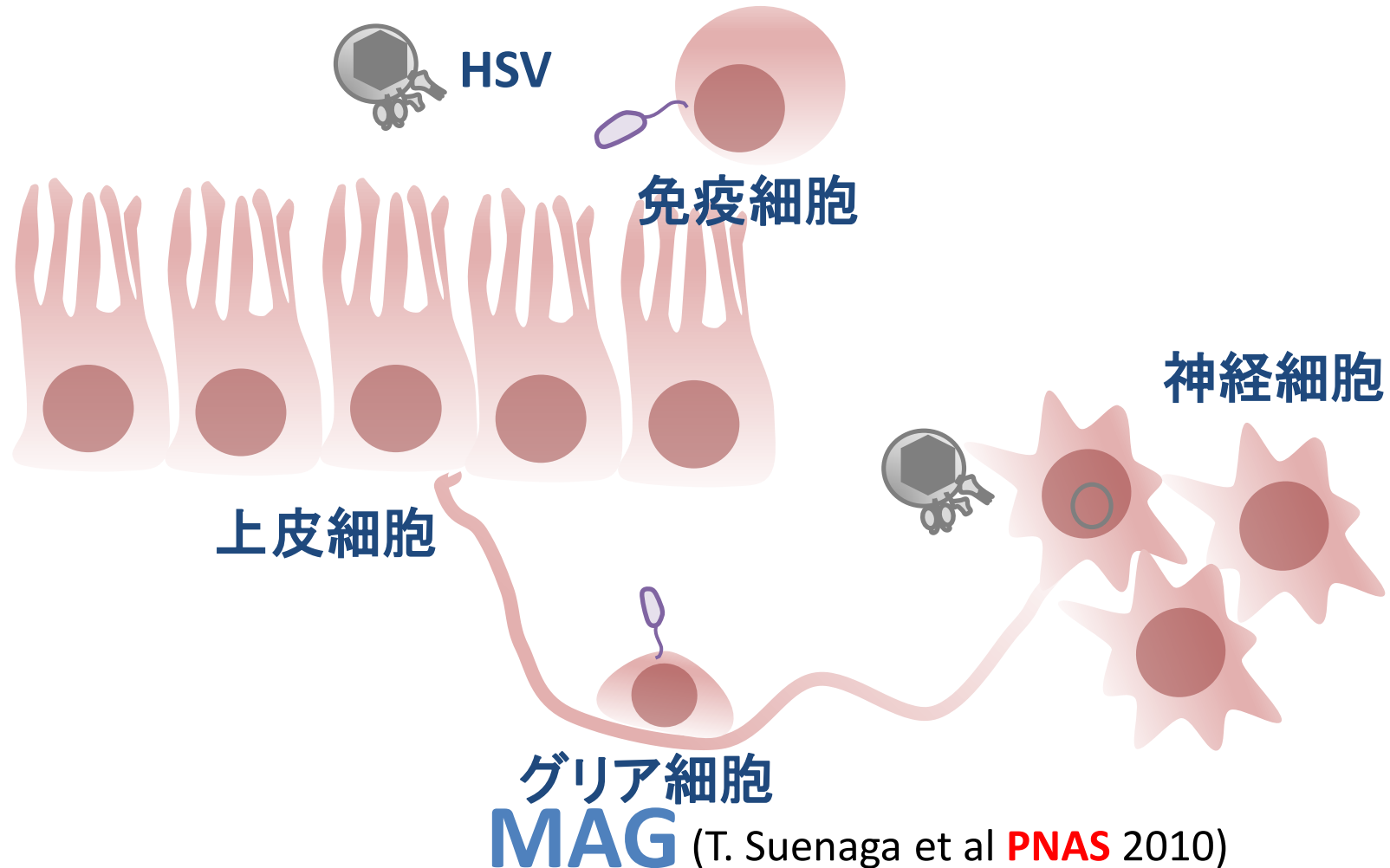


gB-
T53A/T480A

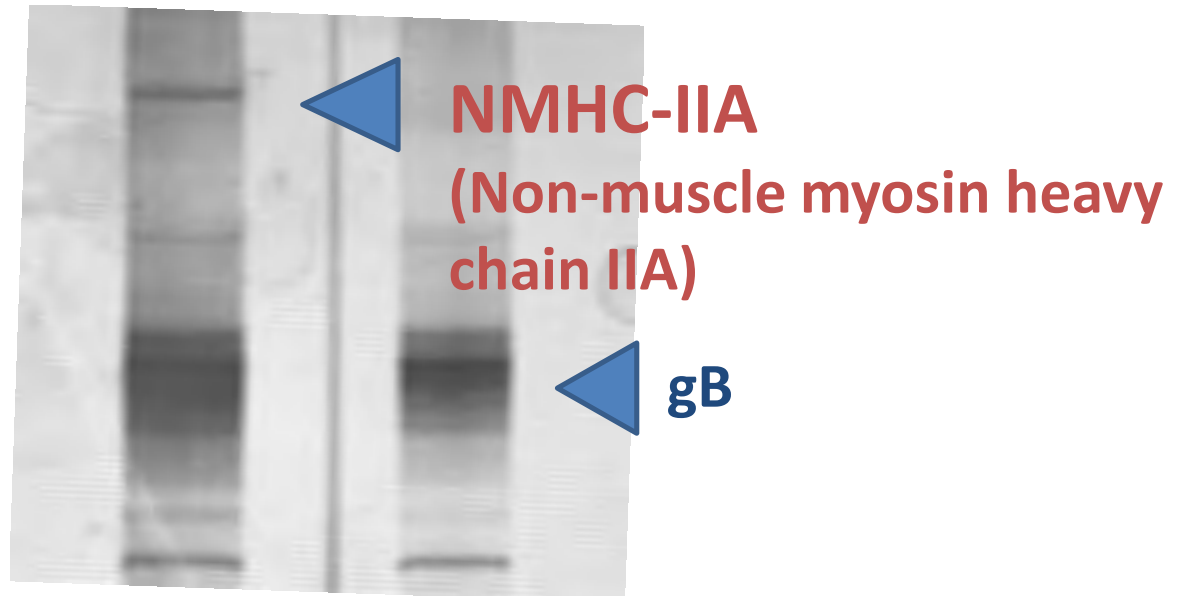
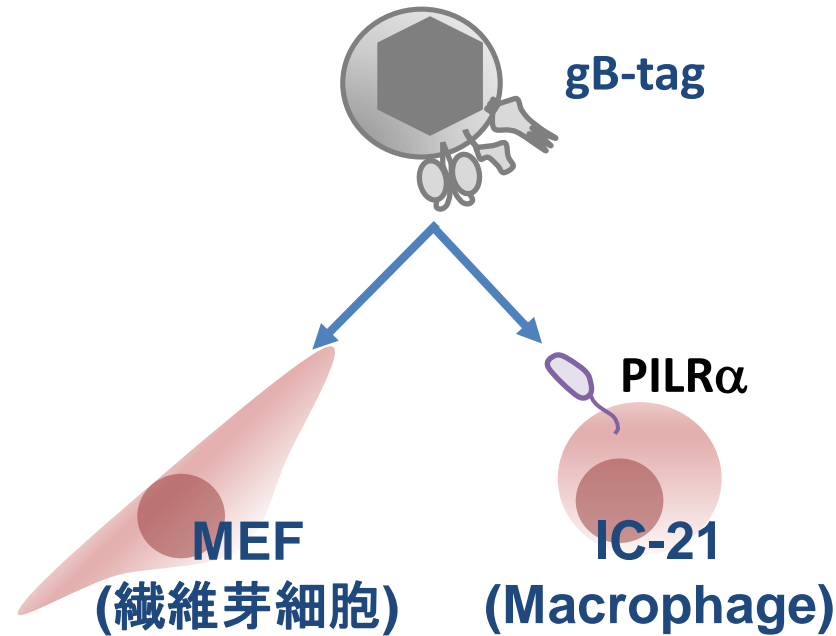


上皮細胞や神経細胞への感染を説明するgB receptorは不明であった

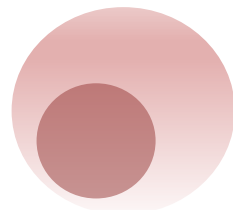
PILR α (T. Satoh et al, **Cell** 2008)



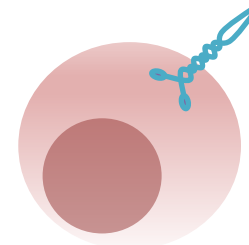
gBと共沈降する宿主因子を決定した



NMHC-IIAの過剰発現は、 HSV-1への感受性を増加させる



HL60

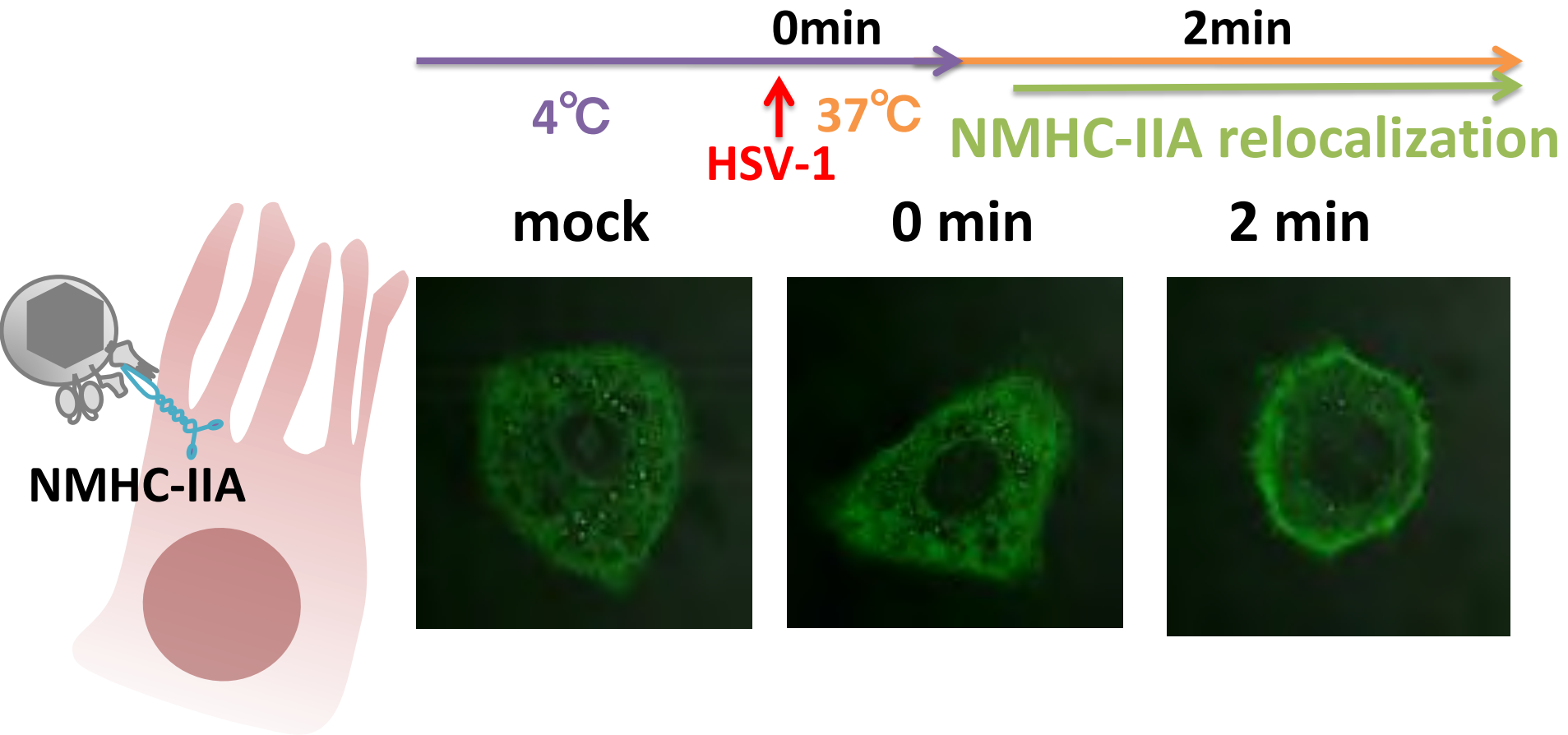


HL60



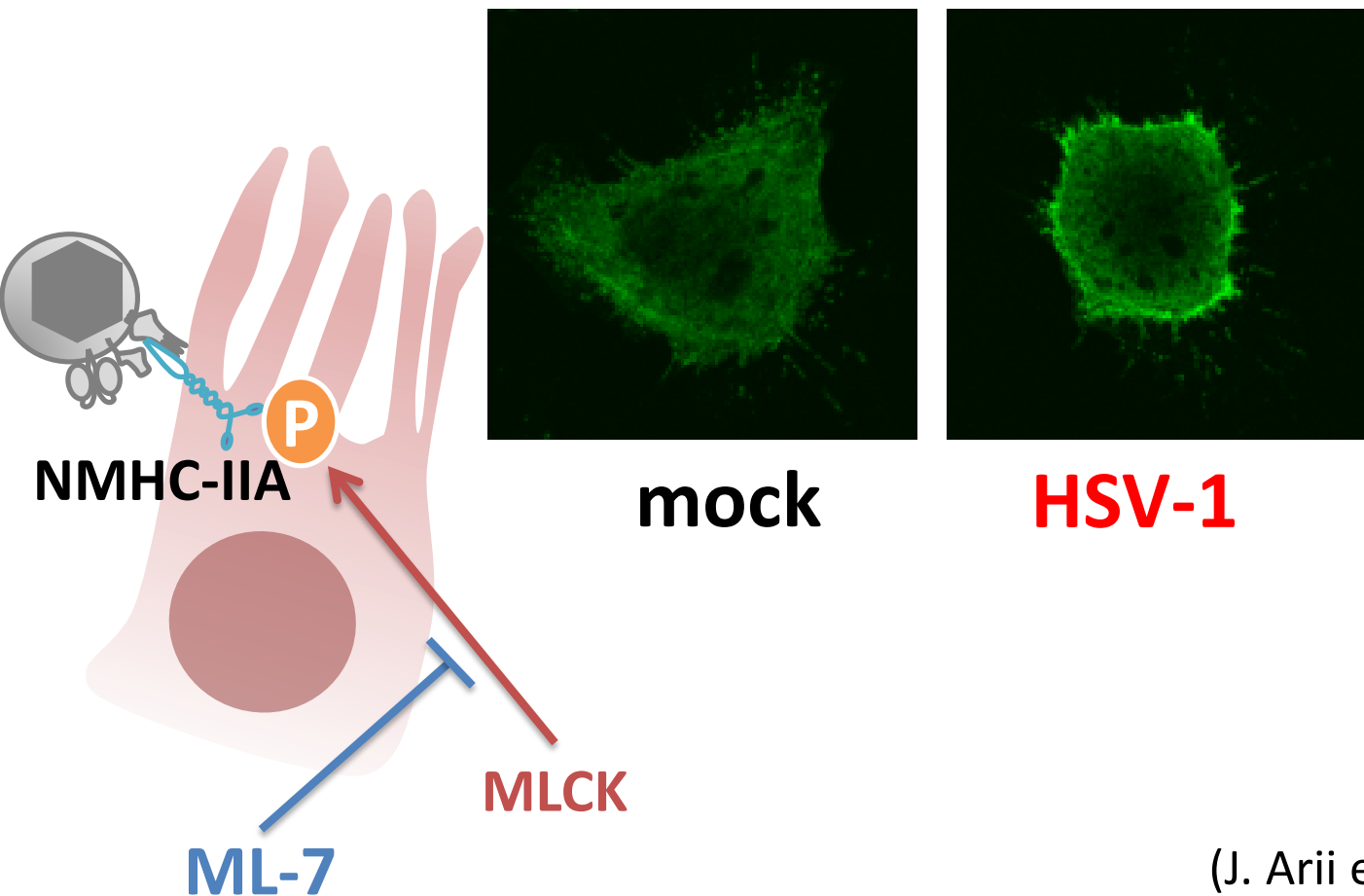
(J. Arii et al, **Nature** 2010)

NMHC-IIAは、HSV-1侵入に伴って局在変化を起こす



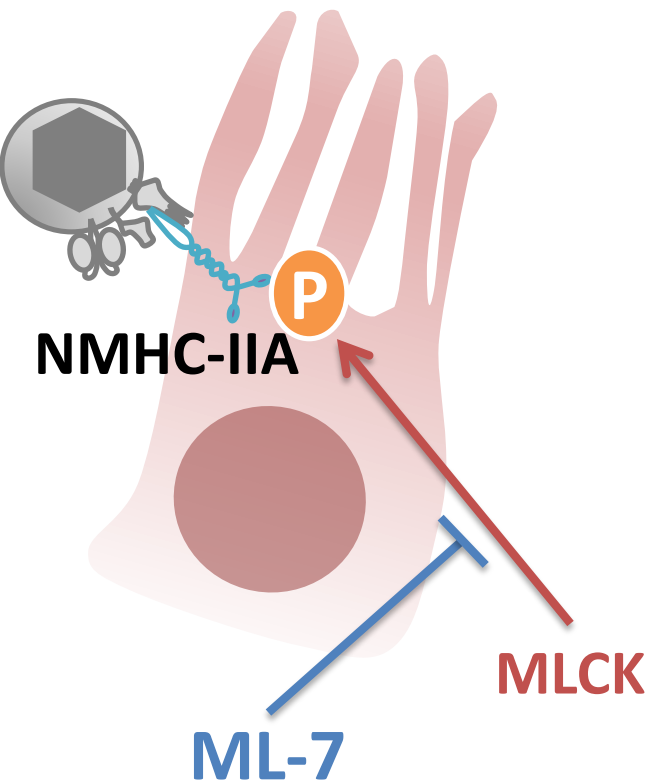
(J. Arii et al, **Nature** 2010)

NM-IIAのリン酸化は、 局在変化とHSV-1感染に必須である



(J. Arii et al, **Nature** 2010)

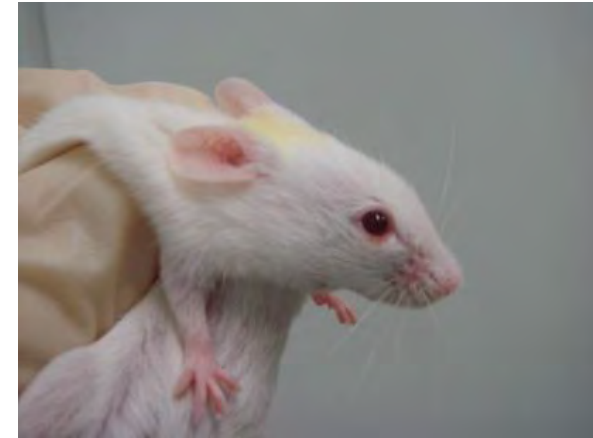
NMHC-IIAは、生体内における HSV-1の増殖と病原性発現に重要である



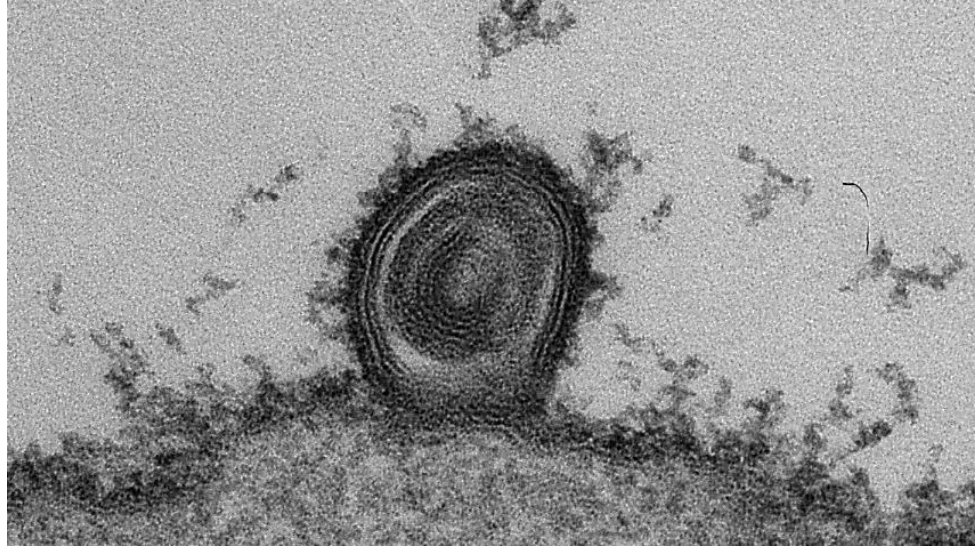
HSV-1



**HSV-1
+ML-7**



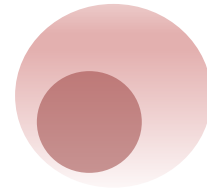
(J. Aarii et al, **Nature** 2010)



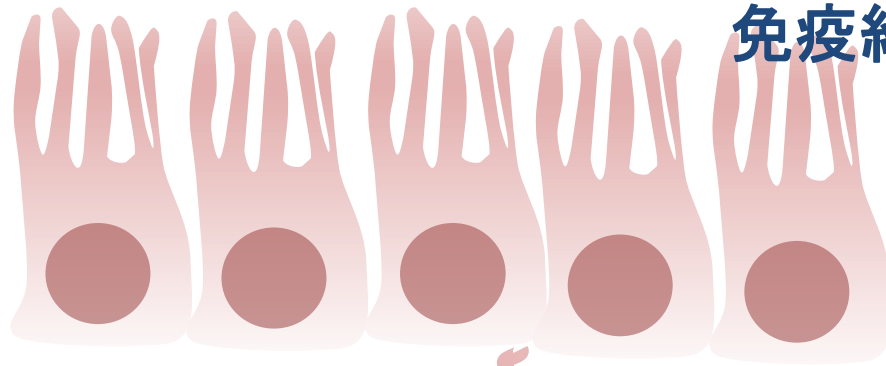
**エントリーレセプターは、
ウイルスの指向性や病態を決定しうる？**

複数のgB receptorを使い分けることで、 HSV-1は多様な細胞に感染することができる

PILR α (T. Satoh et al, **Cell** 2008)



免疫細胞



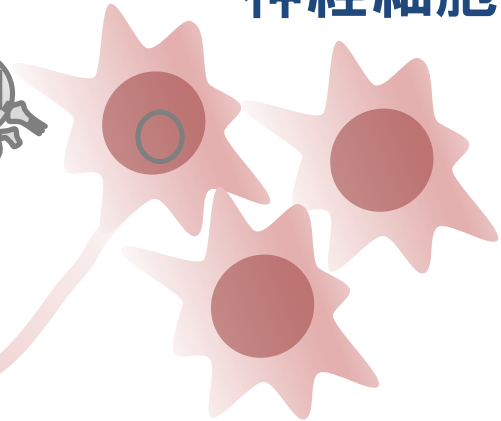
上皮細胞

NMHC-IIA

(J. Arie et al, **Nature** 2010)

NMHC-IIB
(J. Arie et al, **J.Virol** 2015)

神経細胞



グリア細胞

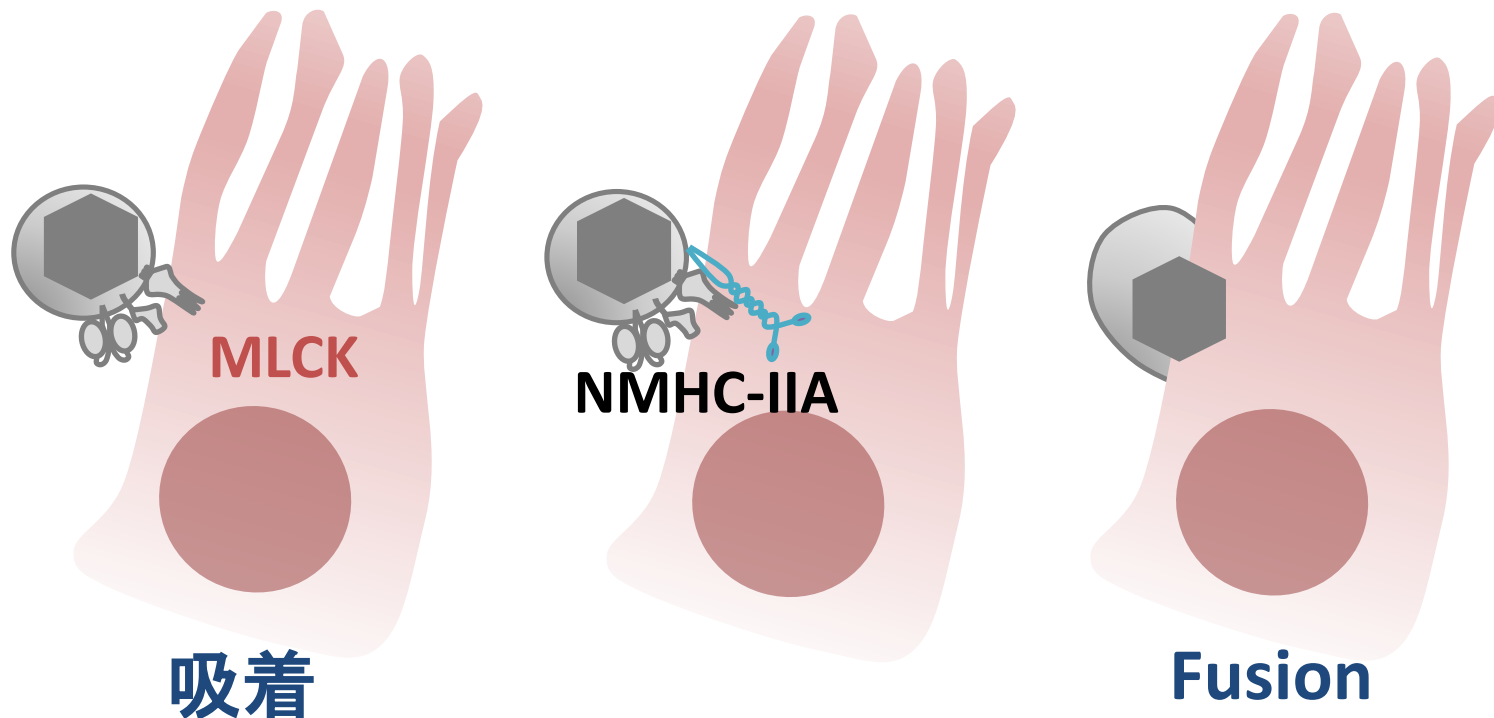
MAG (T. Suenaga et al **PNAS** 2010)

NMHC-IIAは、 ほかのウイルスでも利用されている

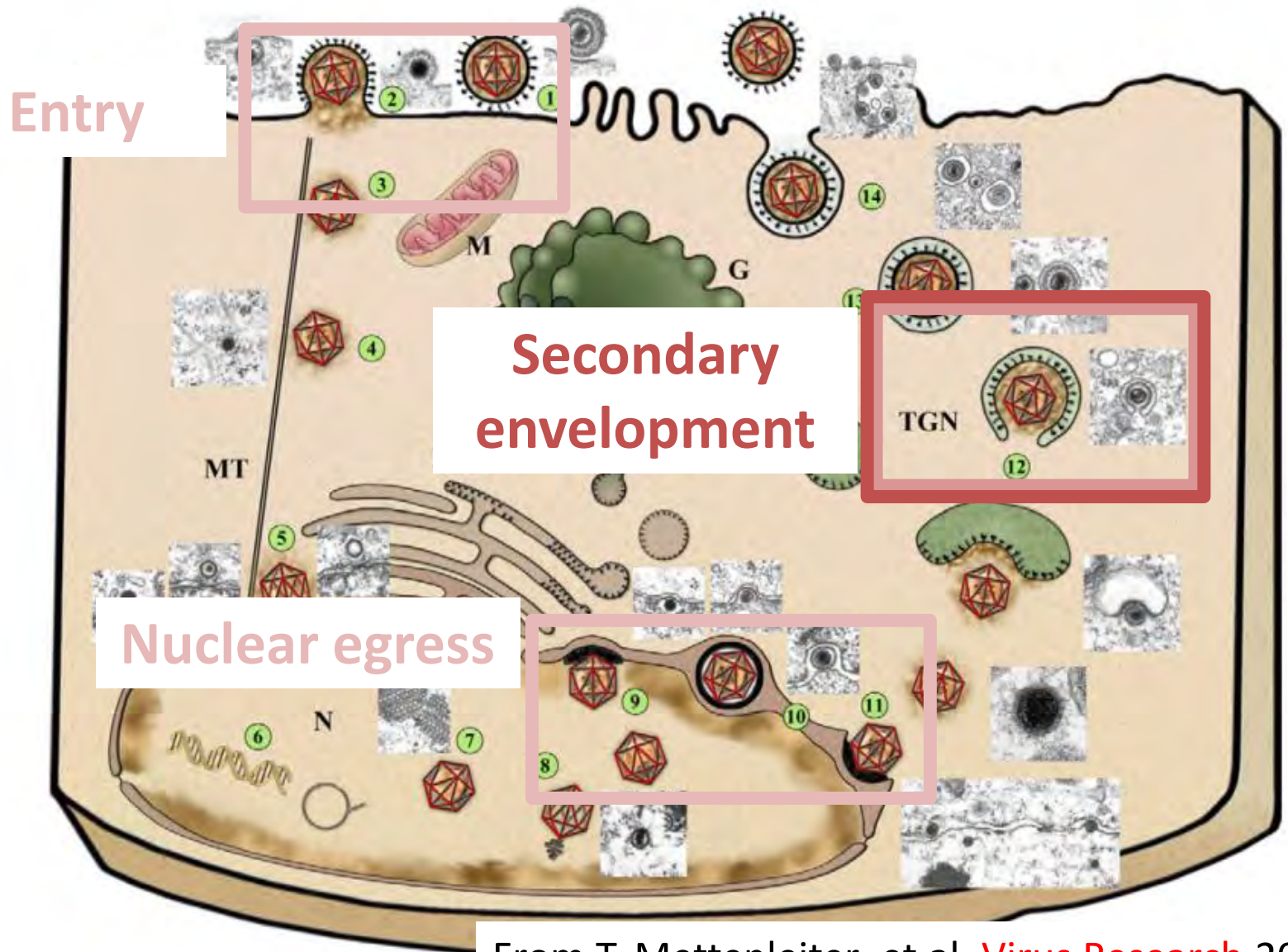
SFTSV Y. Sun et al, **J. Virol** 2013

EBV D. Xiong et al, **PNAS** 2015

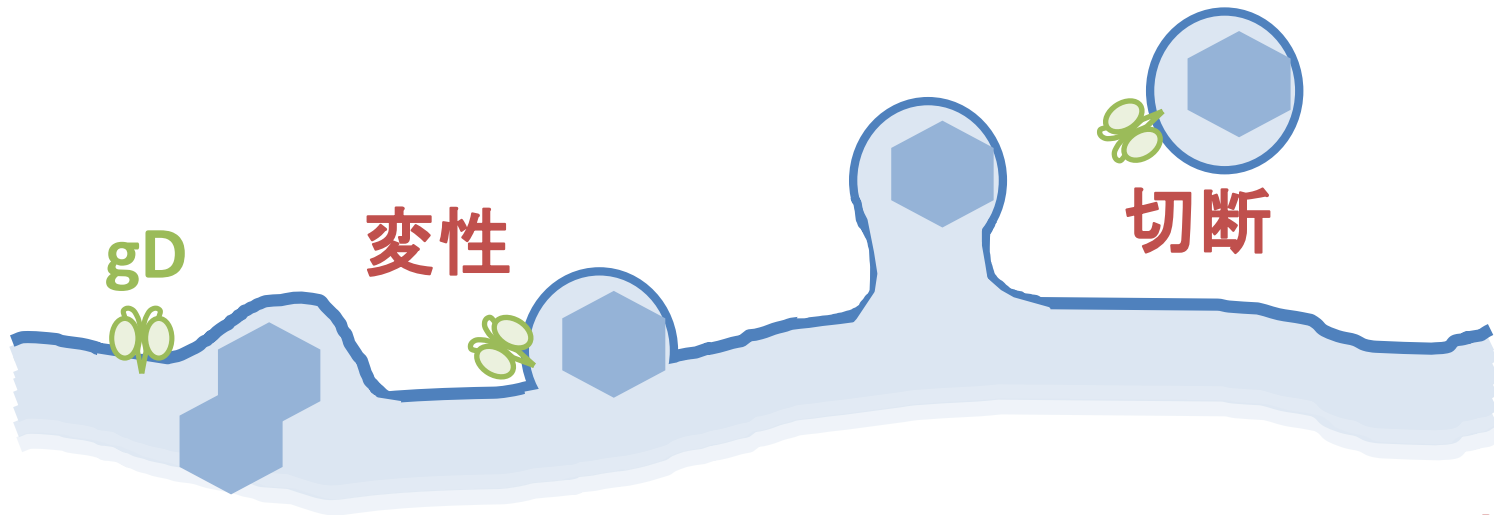
PRRSV J. Gao et al, **Sci Rep** 2016



HSV-1は宿主由来の膜を 4回通過する必要がある

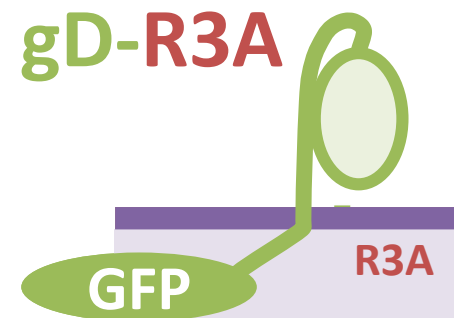
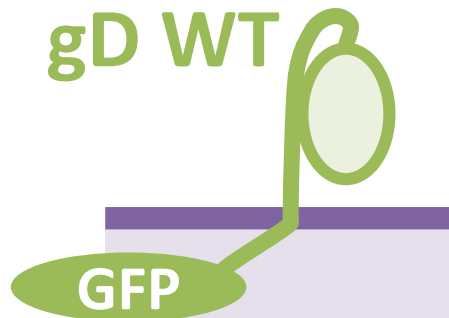
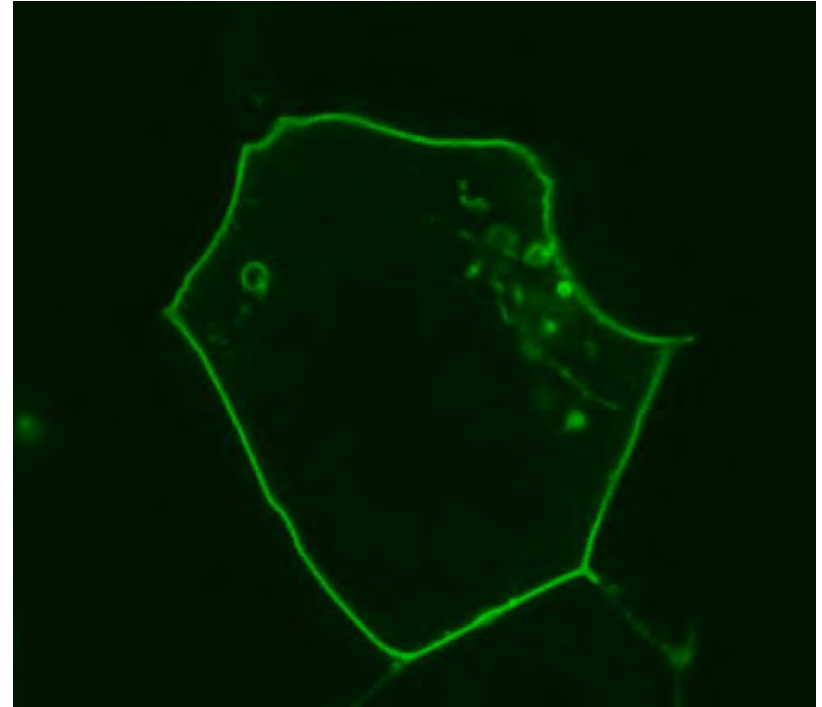
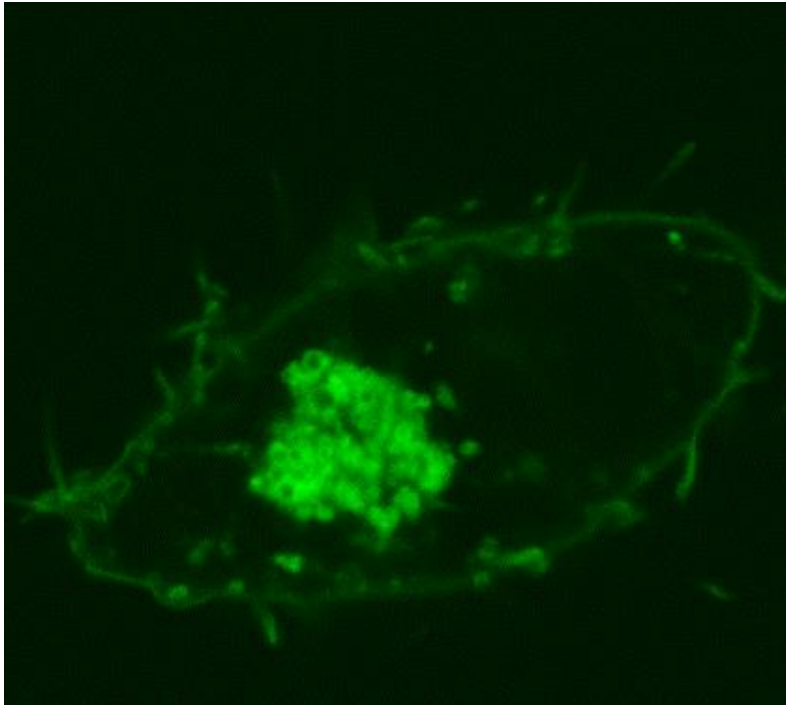


ウイルス出芽には、 宿主由来の膜の変性と切断が必要である



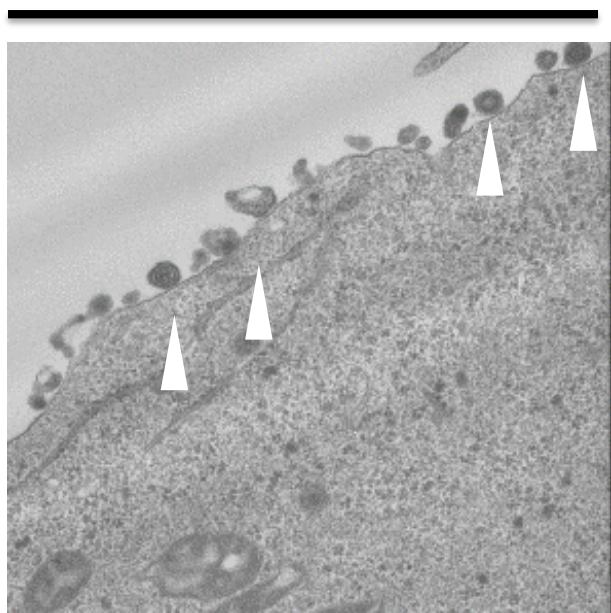
HSV-1のsecondary envelopmentにおいて、膜変性を引き起こすウイルス因子は不明である

gDの過剰発現は、膜変性を引き起こす



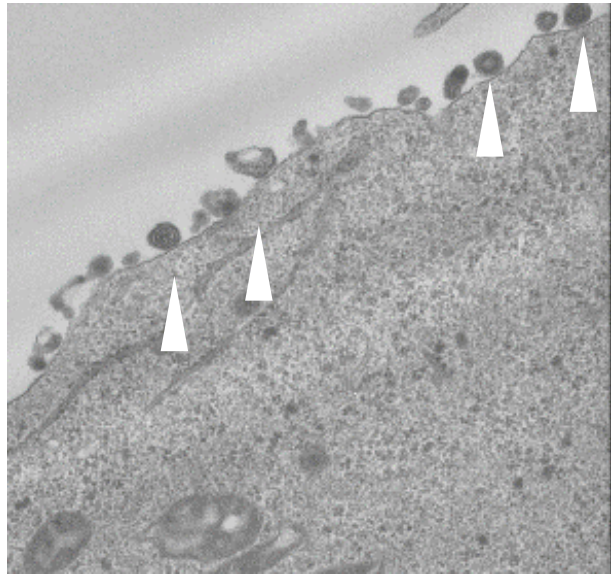
gD アルギニククラスターへの変異は、 secondary envelopmentを阻害する

HSV-1 (F)

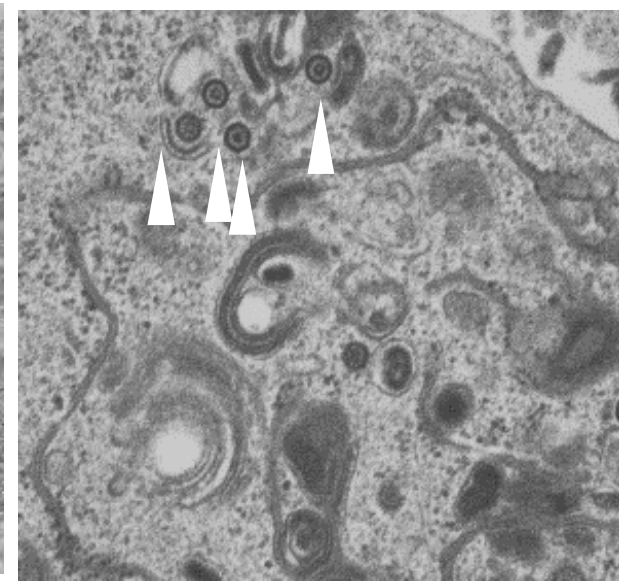
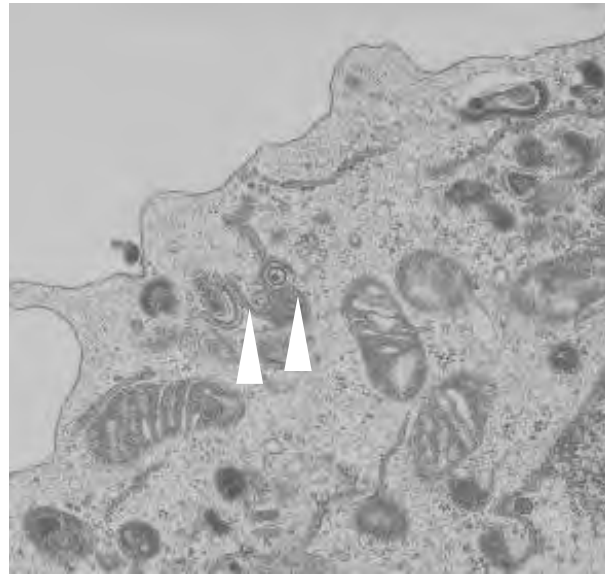


gD アルギニンクラスターへの変異は、 secondary envelopmentを阻害する

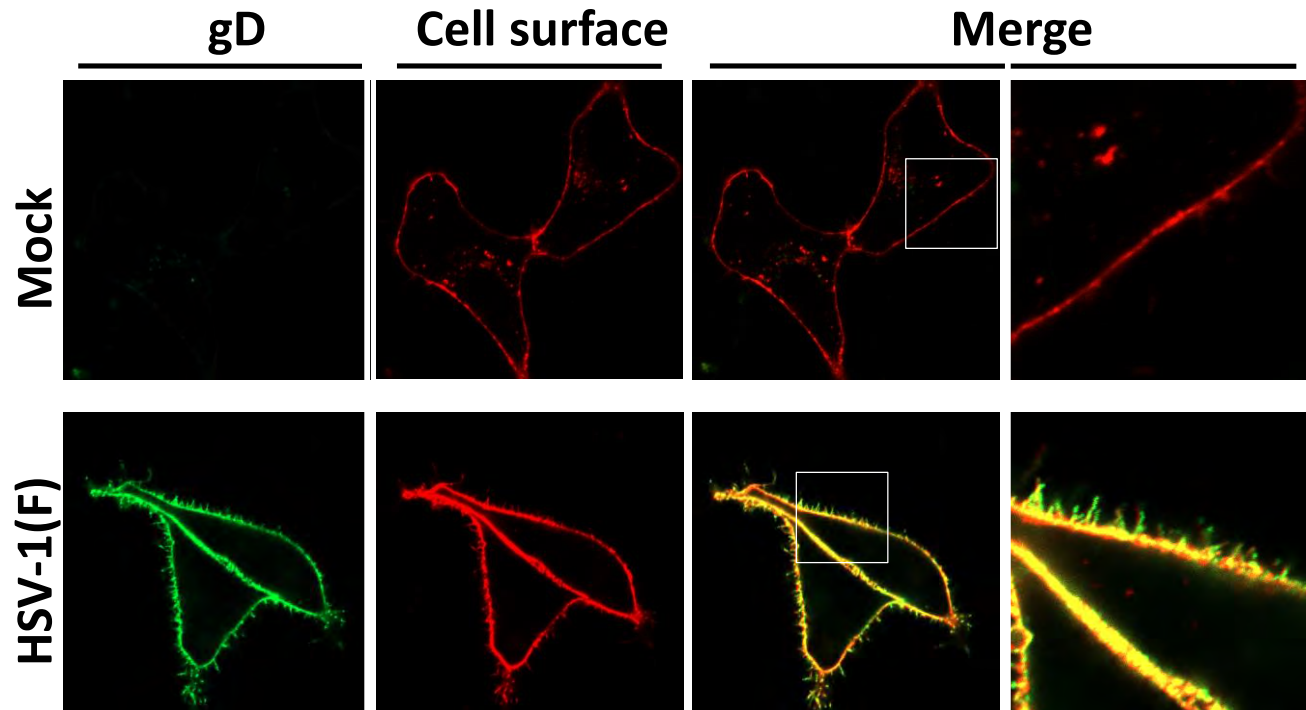
HSV-1 (F)



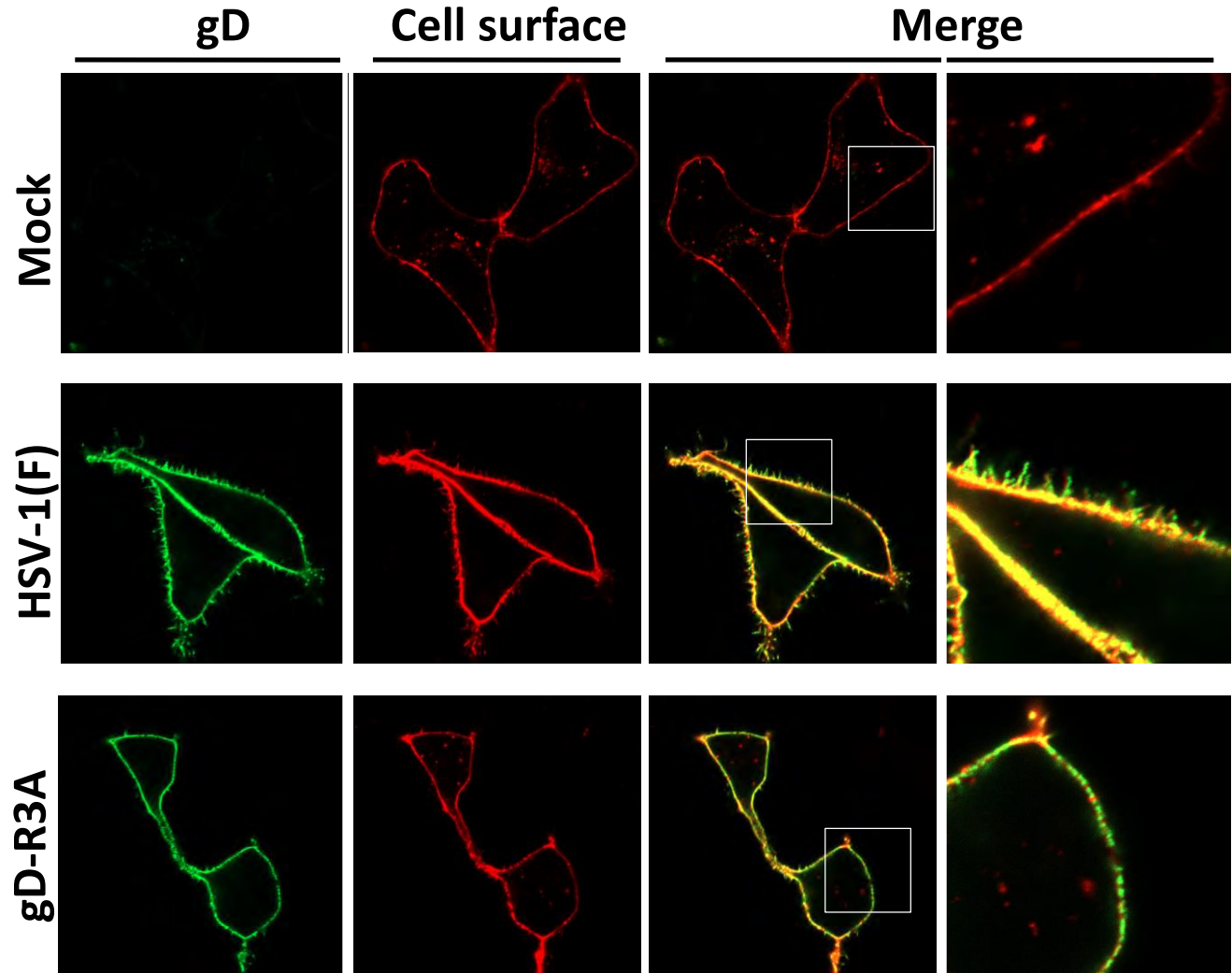
gD-R3A



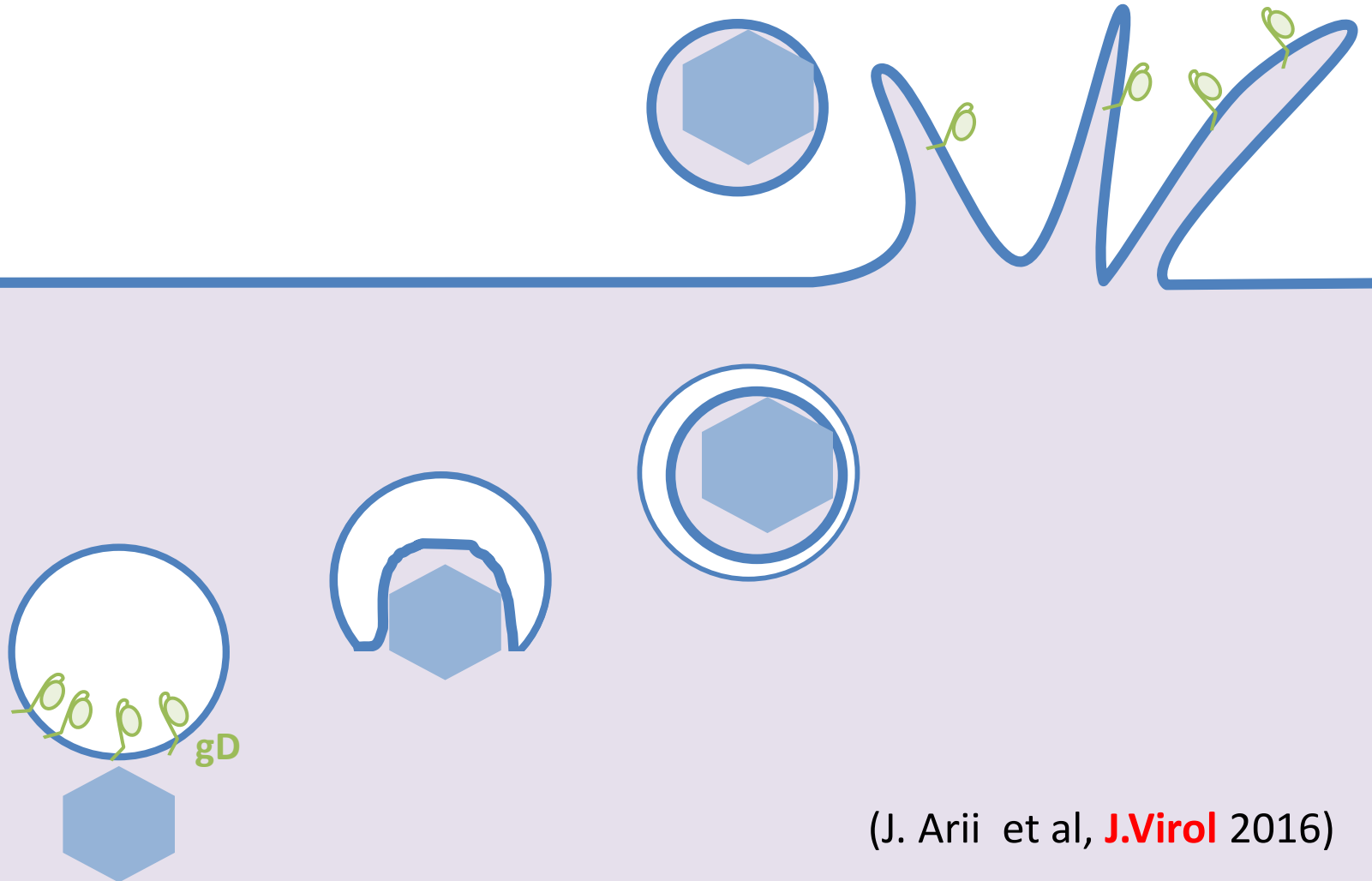
HSV-1感染細胞の表面には突起が形成される



gDアルギニンクラスターは、 感染細胞表面の突起形成に寄与する



gDは、アルギニンクラスターを介して
膜変性を引き起こし、
secondary envelopmentを促進する



(J. Arii et al, **J.Virol** 2016)

Acknowledgements

東京大学 農学生命科学研究科

明石博臣

東京大学 薬学研究科

三浦正幸 千原崇裕

大阪大学 微生物病研究所

荒瀬尚 佐藤毅 末永忠広 王静

九州大学 医学研究院

小野悦郎

東京大学 医科学研究所

河岡義裕 五藤秀男

尾山大明 秦裕子

相良洋

渡海紀子

川口寧 加藤哲久 小柳直人

上間匡 森本智美

神道慶子 広畑吉崇

前田史雄 渡辺瑞季

Northwestern University

P.G. Spear

Oregon Health and Science University

D.C. Johnson

University of Utah

W.I. Sundquist

