

医学奨励賞 2022 – 感染症領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜概要＞

現 所 属	国立大学法人 神戸大学
氏 名	有井 潤
研究テーマ	T 細胞におけるヒトヘルペスウイルス 6 増殖に貢献する因子の同定
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む) 	
<p>ヘルペスウイルスは、ストレスや免疫抑制などに伴って再活性化し、さまざまな疾患を引き起こす。ヒトヘルペスウイルス 6A (HHV-6A) および HHV-6B は、突発性発疹や脳炎の原因として知られているだけでなく、多発性硬化症 (MS)、薬剤過敏性症候群 (DiHS) さらにはアルツハイマー病との関連が近年強く示唆されている、医学上極めて重要なウイルスである。HHV-6 には、効果的な抗ウイルス剤やワクチンは存在せず、医学的な対策法がほぼ存在しない。HHV-6A および HHV-6B はヘルペスウイルスの中でも例外的なことに T 細胞のみで増殖するが、宿主免疫応答の中心を担う T 細胞で HHV-6 が増殖可能となる分子機構は全く分かっていない。そこで本研究では、HHV-6 が T 細胞で効率よく増殖し、さらに潜伏感染を引き起こす分子機構を解明し、HHV-6 の治療標的を明らかにすることを目指した。</p> <p>本研究では、まず HHV-6 感染細胞において活性化している細胞因子を RNA-seq により決定し、これらの意義を解析した。具体的に得られた結果を以下に挙げる。(i) HSF1 は、熱ショック応答時に活性化し、HSP のプロモーター活性を上昇させる転写因子である。HHV-6 感染に伴い、HSF1 の活性化と HSP の誘導が認められ、感染によって熱ショック応答が引き起こされることを明らかにした。ウイルスがコードする核タンパク質 U37 が HSF1 を相互作用して活性化していた。さらに熱ショック応答において発現誘導される HSP70 や HSP90 の阻害は、HHV-6 増殖を著しく抑制した。(ii) 抗ウイルス応答の中心を担う転写因子 NF-κB は、ウイルス感染などに応答して活性化し、核内へ移行して機能発現する。多くのウイルスは、多様な方法で NF-κB の活性化を阻害することが知られている。HHV-6 と同じベータヘルペスウイルス亜科に分類される HCMV がコードする UL45 は、NF-κB の活性化に関わる上流因子 RIPK1 の阻害を起こすことが知られている。興味深いことに、HHV-6 を含む Roseolovirus 属における UL45 ホモログである U28 は、HCMV UL45 と同様に NF-κB の活性化を阻害する能力があった。一方のそのメカニズムは異なり、NF-κB p65 タンパク質と会合し、細胞質に係留していた。</p> <p>ウイルス感染は、多くのウイルスタンパク質の新規合成を伴い、HSP 群を必要とすると考えられる。このため、HSP 阻害剤は広いスペクトラムでウイルス増殖を劇的に抑制できると期待される。また NF-κB 活性化の阻害は、感染サイクルの長いベータヘルペスウイルスにとって極めて重要であり、進化的には収斂的に獲得したものと考えられた。本研究により、HHV-6 感染に関連する多くの宿主因子候補を取得し、実際にウイルス増殖を促進または阻害するものを同定した。今後さらに研究を発展させ、HHV-6 による抗ウイルス因子からの回避機構や、生体内における影響など、多くの疑問を明らかにしたい。</p>	

医学奨励賞 2022 – 感染症領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	神戸大学 大学院医学研究科
氏 名	有井 潤
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に下線を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Hirai M, Amaliin K, Huang J, Aktar S, Mori Y, <u>Arii J*</u> . HHV-6B ribonucleotide reductase sequesters NF-κB subunit p65 to inhibit innate immune responses. <i>iScience</i> , <i>in press</i> 査読あり
2	<u>Arii J*</u> . ESCRT-III-dependent and -independent egress of herpesviruses. <i>Frontiers in Virology</i> 4 2024 年 3 月 査読あり
3	Huang J, <u>Arii J*</u> , Hirai M, Nishimura M, Mori Y. Human herpesvirus 6A nuclear matrix protein U37 interacts with heat shock transcription factor 1 and activates the heat shock response. <i>Journal of virology</i> 97(9) e0071823, 2023 年 9 月 28 日 査読あり
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024 年 11 月 29 日	第 38 回日本エイズ学会学術集会 有井 潤 「ヘルペスウイルスと宿主応答との攻防」、シンポジウム「免疫逃避」、東京・招待
2	2024 年 11 月 26 日	第 47 回日本分子生物学会年会 Jun Arie, Salma Aktar, Yoshiki Kawamura, Hiroki Miura, Mansaku Hirai, Satoshi Nagamata, Tetsushi Yoshikawa, Reuben S. Harris and Yasuko Mori “APOBEC3 generates a diversity of human T lymphotropic herpesviruses 6A and B” ポスター、福岡
3	2024 年 11 月 6 日	第 71 回日本ウイルス学会学術集会 有井 潤、Salma Aktar、河村吉紀、三浦浩樹、平居万作、長又哲史、吉川哲史、Reuben S. Harris、森康子「再活性化した iciHHV-6A ゲノムには APOBEC3 による変異が導入されている」、ワークショップ、名古屋・招待
4	2024 年 7 月 13 日	48 th ANNUAL INTERNATIONAL HERPESVIRUS WORKSHOP. Jun Arie, Salma Aktar, Yoshiki Kawamura, Hiroki Miura, Mansaku Hirai, Satoshi Nagamata, Tetsushi Yoshikawa, Reuben S. Harris and Yasuko Mori. “APOBEC3 generates a diversity of human T lymphotropic herpesviruses 6A and B”, 口演, Portland, USA
5	2024 年 6 月 14 日	第 37 回ヘルペスウイルス研究会 有井 潤、Salma Aktar、河村吉紀、三浦浩樹、平居万作、長又哲史、吉川哲史、Reuben S. Harris、森康子「APOBEC3 は HHV-6A と HHV-6B の違いを形作る」、口演、東京
6	2023 年 12 月 1 日	東京大学・医科学研究所・学友会セミナー 有井 潤 「抗ウイルス因子 APOBEC3 とヘルペスウイルスとの攻防」、セミナー、東京、招待
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Gulijahani A and <u>Arie J+*</u> et al.
2	In revision	<u>Arie J+*</u> and Aktar S+. et al.
3		
4		
5		