

## 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	東京大学医科学研究所
氏 名	加藤 哲久
研究テーマ	単純ヘルペスウイルス・ワクチン次世代プラットフォームの開発
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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)</li> </ul>	
<b>[背景・目的]</b>	
<p>単純ヘルペスウイルス(HSV)は代表的な DNA ウイルスであり、ヒトに脳炎、性器ヘルペス、眼疾患、新生児ヘルペスなど、多様な病態を引き起こす。抗 HSV 剤が開発された今日においても、脳炎患者の 70%は社会復帰できないか死亡する。また、性感染症としても HSV の重要性は高く、日本国内の女性における性感染症報告数はクラミジアに続く第 2 位である。性器ヘルペスは、他の性感染症と異なり現状では根治が不可能であり、患者は「水平感染や垂直感染の不安」といった精神的苦痛と直面している。</p> <p>このような背景から、申請者の所属する研究室では、独自に開発した簡便かつ敏速な HSV ゲノム編集法である BAC システムを駆使し、HSV ゲノムを人工的に改変することで、理想的な HSV 生ワクチン株のプラットフォームの作出を試みている。本研究では、リン酸化制御機構および同定済みの新規 HSV 遺伝子情報を突破口に HSV 核酸代謝酵素における制御機構を解明し、さらには、図 1 に示す一連の研究の(ii)に該当する中枢神経系組織(主に、脳)(CNS)において、特異的にウイルス増殖を低下させる変異導入部位を探索し、HSV ワクチンの開発に目掛けた基礎知見の収集を試みた。</p>	
<b>[研究手法]</b>	
<p>リン酸化プロテオーム解析：HSV 蛋白質のリン酸化部位情報を得るため、可溶化 HSV 感染細胞を、トリプシン消化後、二酸化チタンカラム用い、リン酸化ペプチドを濃縮し、NanoLC-ESI-MS/MS 解析に供した。</p> <p>分子動力学(MD)解析：HSV 蛋白質の X 線結晶構造情報を鋳型として、リン酸化時のアミノ酸側鎖のフレキシビリティを探索することで、リン酸化プロテオーム情報より、機能的なリン酸化部位を探索した。</p> <p>HSV ゲノム編集法(BAC システム)：大腸菌内に保持された HSV-1 ゲノムを、two-step RED recombination 法により変異導入後、RSC および Vero 細胞に導入することで、部位特異的変異ウイルスを作出した。</p> <p>HSV 病態発現モデル：ICR や B6 マウスに、作出した組換えウイルスを、角膜感染(<math>3 \times 10^6</math>PFU/eye 等)あるいは脳内接種(3000PFU/head 等)することで、生体レベルにおける組換えウイルスの病態発現能を評価した。</p>	
<b>[研究成果・今後の課題]</b>	
<p>本研究により、CNS におけるウイルス増殖を特異的に低下させるさらなる変異導入部位が明らかとなった。今後は、報告済みの vdUTPase-S187A 変異との併用時の安全性と弱生ワクチンとしてのポテンシャル等を評価する必要があり、現在、申請者らによって遂行中である。また、HSV 脳炎を強力に阻害する内因性免疫の一端も明らかになった。免疫チェックポイント阻害剤の成功事例を鑑みると、従来のウイルス蛋白質を標的とした阻害機構とは全く異なり、宿主の内因性免疫を活性化することで、HSV 脳炎を抑制するという Proof of concept が得られた点は、次世代の HSV 脳炎の治療戦略の立案上、極めて重要であると考えられる。</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	
氏 名	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 論文の PDF を添付すること。</li> <li>● 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<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 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。</li> </ul>	
1	S. Liu, Y. Maruzuru, K. Takeshima, N. Koyanagi, <u>A. Kato</u> , Y. Kawaguchi. Impact of the interaction between herpes simplex virus 1 ICP22 and FACT on viral gene expression and pathogenesis. <i>J. Virol.</i> 98: e00737-24, 2024
2	<u>A. Kato</u> , R. Iwasaki, K. Takeshima, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, T. Natsume, H. Kusano, S. Adachi, S. Kawano, Y. Kawaguchi. Identification of a novel neurovirulence factor encoded by the cryptic orphan gene UL31.6 of herpes simplex virus 1. <i>J. Virol.</i> 98: e00747-24, 2024.
3	A. Fukui, Y. Maruzuru, S. Ohno, M. Nobe, S. Iwata, K. Takeshima, N. Koyanagi, <u>A. Kato</u> , S. Kitazume, Y. Yamaguchi, Y. Kawaguchi. Dual impacts of a glycan shield on the envelope glycoprotein B of HSV-1: evasion from human antibodies in vivo and neurovirulence. <i>mBio</i> 14: e00992-23, 2023.
4	Y. Kuchitsu, K. Mukai, R. Uematsu, Y. Takaada, A. Shinojima, R. Shindo, T. Shoji, S. Hamano, E. Ogawa, R. Sato, K. Miyake, A. Kato, Y. Kawaguchi, M. Nishitani-Isa, K. Izawa, R. Nishikomori, T. Yasumi, T. Suzuki, N. Dohmae, T. Uemura, G. N. Barber, H. Arai, S. Waguri, T. Taguchi. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes. <i>Nat. Cell Biol.</i> 25: 453-466, 2023.

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"><li>● 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。</li><li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li><li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li><li>● 国内外を問わない。</li></ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024.11.5.	第 71 回 日本ウイルス学会学術集会 加藤哲久、播磨勇人、竹島功高、丸鶴雄平、小柳直人、稲田利文、岡田尚巳、村松正道、川口 寧 単純ヘルペスウイルスがコードする uracil-DNA-glycosylase 機能の再定義
2		
3		
4		
5		
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		
2		
3		
4		
5		
6		