

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	新しい抗ウイルス戦略構築をめざしたヘルペスウイルス感染機構の解析
研究機関・部局・職名	東京大学・医科学研究所・教授
氏名	川口 寧

【研究目的】

ヘルペスウイルス科に属するウイルスは、牡蠣といった無脊椎動物から高等哺乳動物に至るまで様々な宿主に感染し病態を引き起こすことより、医学・獣医・畜産・水産領域において重要なウイルス群である。本研究では、ヘルペスウイルスの感染機構を効率的に解明するために、ヘルペスウイルス群の中で最も研究が進んでおり、その研究成果が多くヘルペスウイルスに効率的にフィードバックされている単純ヘルペスウイルス (HSV: herpes simplex virus) をモデルとする。本研究では、新しいワクチンの開発や、既存の抗ヘルペスウイルス剤とは異なる作用機序の抗ウイルス剤の開発といった、現在求められている新しい抗ヘルペスウイルス戦略構築に向け、それらに直結する以下の複数の HSV 感染機構の解明を目的とする。

- (i) HSV 免疫回避機構の解明とその知見に基づく HSV の新規ワクチン開発
- (ii) HSV 弱毒生ワクチン開発に向けての、病原性発現機構の解明
- (iii) ウイルスプロテインキナーゼの機能発現機構の解明
- (iv) ウイルス粒子成熟過程の解明
- (v) ウイルス侵入機構の解明

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

安全で効果的な HSV ワクチン開発を目的として、低病原性の HSV ワクチン候補株 (Us3 変異株) が樹立された。本ワクチン候補株は *in vitro* のみならず実験動物を用いた *in vivo* の系でも証明されており、今後の同株の実用的な改良が大きく期待される。ワクチン開発のためのウイルス宿主免疫回避機構の解明、ウイルス病原性発現機構の解明、ウイルス成熟・ウイルス酵素発現機構の解明、ウイルス細胞侵入機構の解

明についても、当該領域で大きなインパクトをもつ研究成果を上げており、その成果は国際的に高く評価されている学術雑誌に掲載されている。研究計画の道程に沿って着実に成果を上げつつ、新たな予測しなかった事実も明らかになっており、補助事業期間内での成果は計画以上のものがあると評価できる。

しかし、これらの重要な知見はいずれもマウス等を用いたモデル系での研究から得られたものであり、基礎的な研究成果と言ってよい。申請書の最終の目標設定は明確に実用面への応用を目指すとの言葉が随所に認められたので、この目標を今後も忘れずに、しっかりとそこにつながる形でアプローチしていくことを期待する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

医学上も重要な感染症を引き起こす単純ヘルペスウイルス (HSV) は既に有効な薬剤が開発されているが、本研究課題ではこの HSV に対して、新たな感染制御法を確立することを最終の目標に定め、この確立に直結する基礎的な知見を得るためのアプローチをとってきた。当初設定した目的のうち優先課題としたワクチン開発については、HSV の有効な弱毒化のストラテジーを突き止めることが出来、このことは大きな進展である。キナーゼの解析に関しても基礎的な解析から幾つかの抗ウイルス剤開発、ワクチン開発に応用可能な重要な事実を明らかにした。したがって、研究代表者は当該研究の目的の達成に向けて研究を順調に進捗させたと判定される。

課題終了後も、NMHC-IIA を介した HSV の細胞内侵入機構の解明という課題については、本研究内容を熟知した研究者を研究チームに迎えて、精力的に解析を行うことが予定されており、一定の課題推進の対応方策はとれているものと考えられる。また、実用ワクチン完成への道程を描いており、今後の進展を期待する。

作製に成功したウイルスキナーゼのデータベースに関しては、これを利用した機能的ネットワークの解析を計画されており、広く利用されることが期待される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

HSV 宿主免疫回避機構の解明については、HSV がコードする 2 つのプロテインキナーゼ (Us3, UL13) の宿主免疫回避機構との関連性を明らかにした。すなわち、感染細胞において、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) への抗原提示に必須な主要組織適合複合体 I (MHC-I) の細胞表面量を抑制し、感染細胞を CTL からの攻撃から回避させることが示

され、これによって、生体レベルで効率的なウイルス増殖に奇与していることを明らかにした。また、HSV 病原性発現機構の解明については、HSV の構成因子 gB, VP22 がそれぞれ細胞内輸送および中枢神経系での病原性に参与していることを明らかにした。新規抗 HSV 剤開発に向けてのウイルス粒子・酵素の機能発現機構の解明については、Us3 による dUTPase のリン酸化は中枢神経病原性を特異的に制御するリン酸化反応であることを明らかにし、Us3 が中枢神経系における病原性に大きな役割を果たしていることを示している。抗 HSV 剤開発のためのウイルス細胞侵入機構の解明については、HSV の細胞侵入に参与する新規受容体が同定された。また HSV の受容体である NMHC-IIA のリガンドである gB との相互作用が gB の立体構造を介していることが判明した。これらの成果は論文として、報告されている。

ただ、ワクチン開発に向けてのアプローチは、すべて培養細胞とマウスを用いた系のみである。ヒトに用いることができるワクチン開発を最終の目標に設定し、ヒトに用いるヘルペスワクチンへの道筋をつけることも重要であり、今後の進展を期待する。

HSV の Us3, UL13 による免疫応答阻害は本課題担当者らによって世界に先駆けて明らかにされた。この知見は弱毒ウイルスを作成する上で重要である。また脳炎の発症に関しては変異ウイルスによる解析、それを用いたマウスを用いた脳炎発症モデルによって大きな進展がもたらされた。これはヒトにおける HSV 脳炎に対する新たな治療法の開発に結びつくものと考えられる。VP22 の解析によって、このウイルス蛋白質が神経毒性、脳炎発症の鍵となることが明らかになりつつある。この知見はヘルペスウイルス研究におけるブレークスルーになり得ると考える。

当初の目的の他に特記すべき研究成果という点では大幅にはないが、得られた本知見は他のヘルペスウイルスを解析する上で大いに参考となり得ると考える。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(■見込まれる ・ □見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(■見込まれる ・ □見込まれない)

ヘルペスウイルスはヒトの大半に潜伏感染するウイルスであり、一般には致死的な症状を起こすことは少ない。しかし、潜伏したウイルスは再活性化され、病態を引き起こすことがよく見られる。HSV 感染による角膜ヘルペス、再発性口唇ヘルペス、生殖器ヘルペス、ヘルペス脳炎などの罹患患者は極めて多く、本ウイルス感染の予防や治療は社会的並びに経済的な重要課題となっている。

既存の抗ヘルペスウイルス剤とは異なる作用機序に基づいた新たな治療薬剤の開発や、ヘルペスウイルス感染の予防が可能なワクチンの開発に向けた基礎的研究が行われ、次々と新しい知見を見出した。抗ウイルス剤、初感染を防ぐワクチンが開発されれば医療費の削減に貢献することがおおいに期待される。今後、意識的にそれらの知見の応用に向けた研究を実施すること、特にヒトへの実用性を十分に考慮した研究を実施することにより、多大な進展の寄与が期待される。

ただ、現状の進め方では社会的、経済的課題の解決に向けた研究アプローチとは思えないという一面もあり、その点が少し残念である。これまでに蓄積してきた成果に基づき、今後、意識的に社会への実用化可能な方向の研究課題に進めることが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

これまでの研究結果は当該研究領域において、大きなインパクトを与えている（論文発表および学会発表により）ため、研究目的の達成に向けての研究計画は適切である。年度を経るに従い、研究に参画する研究者数は増加しており、研究実施体制は適切であると言える。成果の発表論文は、いずれも質の高いもので、素晴らしい。会議発表も極めて精力的である。ただ、知的財産権の出願・取得については、本研究関連では1件のみの出願中である。

助成金の利活用については概ね有効であったと判断される。HSV ワクチンの開発のための基礎的な実験を十分遂行しなくてはならないとの指摘事項については、適切な対応がなされている。また、助成金の未執行額が大きいとの指摘事項については、平成24年度末までには適切に対応されている。ただ、バイオハザード対策用キャビネットが8台も購入されており、この購入が本研究課題の4年の内の3年目であったことは残念である。これは、指摘事項へ対応した結果と思われるが、助成金が十分有効に利活用されたとは言えないと思われる。

所属大学でのオープンキャンパスでのイベント（未来からの招待状と題したポスター展示）開催や、所属大学の公開セミナー「ラブ・ラボ」の開催などを行い、国民との科学・技術における対話は効果的に行われているものと評価される。