

平成24年度北陸地区国立大学学術研究連携支援報告書

研究グループ名		病原ウイルス遺伝子機能研究グループ (支援期間：平成23年度～平成24年度)		
大学名	所属	氏名		
富山大学	大学院・医学薬学研究部	○白木公康 大黒 徹		
福井大学	医学部	○定 清直 竹内健司		
※ 各大学の研究グループ責任者の氏名には○印。				
その他の機関 の 構 成 員	機 関 名	所 属	職 名	氏 名
成果概要	<p>単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2) の母子感染は重篤な新生児ヘルペスを引き起こすが、これに関わる因子は明らかになっていない。我々は、これまで、母子双方から分離したウイルスの性状を比較解析することにより、児由来ウイルスのほうが培養細胞における高温での増殖性において勝っていることなどを明らかにしてきた。そこで、本事業による支援を得て研究を進めた結果、以下の四点が明らかとなった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 児由来ウイルスにはある遺伝子に変異/欠損があることを明らかにした。 2) 母体由来ウイルス感染細胞と児由来ウイルス感染細胞の間で発現量に違いのある宿主蛋白質をプロテオーム解析により合計7つ同定した。このうち一つはRNAの代謝・機能に関わる蛋白質で、児由来ウイルス感染細胞においてはC末端側領域を欠如したものの量が増えているように思われた。 3) 上記で同定した宿主蛋白質の発現系を作成し解析を行ったところ、その内の一つはリン酸化の修飾を受けることが示唆された。 4) 米国で新生児ヘルペスから分離されたHSV-2の遺伝子変異を解析したところ、日本での母子感染例と同じ蛋白質をコードしている遺伝子での変異が17患者中少なくとも3患者で検出された。 <p>ウイルスのトロピズムを決定する細胞側の因子として、麻疹やHIVなどレセプターによるものと、インフルエンザやパラミクソウイルスのプロテアーゼ感受性などが知られている。HSVの母子感染において、母体には複数の遺伝子型のウイルスが存在するが、温度感受性の性状が児への感染に影響するため、ある遺伝子の欠損型が選択されるという、これまでに報告のないHSVのトロピズムに関する研究といえる。</p> <p>発表論文： ①Chono K, Katsumata K, Suzuki H, <u>Shiraki K</u>. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. <i>Antiviral Res.</i> 97(2):154-160, 2013. ②<u>Daikoku T</u>, Horiba K, Kawana T, Hirano M, <u>Shiraki K</u>. A Novel Deletion in Glycoprotein G Forms a Cluster and Causes Epidemiologic Spread of Herpes Simplex Virus Type 2 infection. <i>J Med Virol.</i> In press, 2013. ③<u>Daikoku T</u>, Saito K, Aihara T, Ikeda M, Takahashi Y, Hosoi H, Nishida T, Takemoto M, <u>Shiraki K</u>. Rapid detection of human cytomegalovirus UL97 and UL54 mutations for antiviral resistance in clinical specimens. <i>Microbiol Immunol.</i> 57(5):396-399, 2013. ④ Sasivimolphon P, Lipipun V, Ritthidej G, Chitphet K, Yoshida Y, <u>Daikoku T</u>, Sritularak B, Likhitwitayawuid K, Pramyothin P, Hattori M, <u>Shiraki K</u>. Microemulsion-based oxyresveratrol for topical treatment of herpes simplex virus (HSV) infection: physicochemical properties and efficacy in cutaneous HSV-1 infection in mice. <i>AAPS PharmSciTech.</i> 13(4):1266-1275, 2012. ⑤Chono K, Katsumata K, Kontani T, <u>Shiraki K</u>, Suzuki H. Characterization of virus strains resistant to the herpes virus helicase-primase inhibitor ASP2151 (Amenamenvir). <i>Biochem Pharmacol.</i> 84(4):459-467, 2012. ⑥Himaki T, Masui Y, Chono K, <u>Daikoku T</u>, Takemoto M, Haixia B, Okuda T, Suzuki H, <u>Shiraki K</u>. Efficacy of ASP2151, a helicase-primase inhibitor, against thymidine kinase-deficient herpes simplex virus type 2 infection in vitro and in vivo. <i>Antiviral Research.</i> 93(2):301-304, 2012.</p>			
獲得した外部 資金	<p><富山大学> ・科研費(基盤C(一般))「水痘ウイルス IE62 は脳由来神経栄養因子と免疫交差し帯状疱疹の痛覚過敏を起こす」(代表：白木) H22-24年度(受入終了)。 ・科研費(基盤C(一般))「単純ヘルペスウイルスの母子感染におけるトロピズムを決定する遺伝子の解析」(代表：大黒)、H22-24年度(受入終了)。 ・科研費「水痘ウイルスの Antigenic modulation による潜伏感染の解析」(基盤B(一般))(代表：白木) H25-29年度(受入中)。 ・科研費「単純ヘルペスウイルスの母子感染に関わる遺伝子変異と宿主因子の解明」(基盤C(一般))(代表：大黒)、H25-27年度(受入中)。</p> <p><福井大学> ・科研費(基盤C(一般))「C型肝炎ウイルスによるB細胞蛋白質チロシンリン酸化への影響」(代表：定、分担：竹内)、H22-24年度(受入終了)。 ・科研費(基盤C(一般))「C型肝炎ウイルスによるB細胞チロシンキナーゼ活性制御の意義」(代表：定、分担：竹内)、H25-27年度(受入中)。</p>			