

令和 3 年 4 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08851

研究課題名(和文) HSV細胞間伝播の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanism of HSV cell-to-cell-spread

研究代表者

有井 潤 (Arii, Jun)

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：30704928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：単純ヘルペスウイルス(HSV)は、多様な疾患を引き起こす医学上重要なウイルスの一つである。その対策には、生体内におけるHSVの病態をより深く理解する必要があると考えられる。HSVは、ウイルス粒子が細胞外に放出されず直接隣の細胞に感染する方法(細胞間伝播)が存在し、生体内では主な感染経路と考えられているが、その分子機構は不明であった。本研究はHSV細胞間伝播が、宿主因子PHB1およびPHB1が活性化に貢献するMEK/ERKシグナルに依存していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトを宿主とするヘルペスウイルスは9種存在するが、その中には抗ウイルス剤がほぼ効果がないものも存在する。本研究が同定したPHB1およびMEK/ERKシグナルは、HSVだけでなく、ヘルペスウイルス科に属する三つの亜科すべてに共通して細胞間伝播を促進していた。すなわち本研究により、MEK/ERKシグナルに対する阻害剤は、すべてのヘルペスウイルス感染症に効果のある新規抗ヘルペスウイルス剤のターゲットとなりうる可能性が、提示できたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Herpesviruses are ubiquitous pathogens of various animals, including humans.

These viruses primarily pass through cell junctions to spread to uninfected cells. This method of cell-to-cell spread is an important pathogenic characteristic of these viruses. Here, we show that the host cell protein prohibitin-1 contributes to HSV-1 cell-to-cell spread via a downstream intracellular signaling cascade, the MAPK/ERK pathway. We also demonstrate that the role of the prohibitin-1-mediated MAPK/ERK pathway in viral cell-to-cell spread is conserved in representative members of every herpesvirus subfamily. This study has revealed a common molecular mechanism of the cell-to-cell spread of herpesviruses.

研究分野：ウイルス学

キーワード：単純ヘルペスウイルス 糖タンパク質 細胞間伝播 MEK/ERKシグナル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

単純ヘルペスウイルス (HSV) は、ヒトに脳炎、性器ヘルペス、眼疾患、新生児ヘルペスといった多様な疾患を引き起こす医学上重要なウイルスの一つである。関連する医療費はアメリカ合衆国で年間 30 億ドルと試算されるなど、公衆衛生上大きな問題となっており生体内における HSV の病態をより深く理解する必要があると考えられる。伝統的にウイルス学では、感染細胞から培養液に放出されたウイルスを“ウイルス液”として実験に用いてきた。HSV の場合、この cell free のウイルスによって引き起こされる感染とは全く異なる感染様式として、ウイルス粒子が細胞外に放出されず直接隣の細胞に感染する方法 (細胞間伝播) が存在することが知られている。HSV の場合、生体内においてはほとんど cell free のウイルスが検出されず、主に細胞間伝播していると考えられている。細胞間伝播は、薬剤や抗体のアクセスに抵抗するため、抗ウイルス戦略上無視できない。このように細胞間伝播の重要性は明らかである一方で、cell free のウイルスによる感染と比較して、その複雑さからあまり研究はされてこなかった。

HSV がコードする gE は、古くから細胞間伝播に必要であることが知られてきた。これは、gE の欠損が、ウイルス増殖自体には影響を与えないものの、plaque サイズが著しく低下すること起因する。また電子顕微鏡解析により、gE 欠損体感染細胞では、ウイルス粒子が細胞間には到達せず、細胞内に蓄積することから、gE はウイルス粒子の細胞内輸送に関与すると考えられてきた。しかし、gE がこれらの現象を引き起こす分子機構や、HSV が細胞間伝播を効率よく起こせる分子基盤は不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、HSV 細胞間伝播に関与する宿主因子を同定することで、細胞間伝播の詳細なメカニズムを明らかにすることを目的とした。HSV 細胞間伝播に貢献する因子やシステムは、抗 HSV 剤のターゲットとなりうる可能性があり、本研究は抗ウイルス剤によって制御できていないヘルペスウイルス感染症の新規治療薬開発に貢献すると考えられる。

3. 研究の方法

まず代表者らは、HSV は細胞株により、細胞間伝播の効率が異なることに注目した。すなわち、Vero 細胞や HaCaT、A549 といった上皮系細胞では HSV は効率よく細胞間伝播を引き起こせるのに対して、ヒト由来上皮系細胞である HeLa 細胞では、HSV はこれらの細胞と同程度に増殖するものの、細胞間伝播をほとんど行うことができず、極めて小さい plaque を形成することしかできない。そこで、Vero 細胞由来の cDNA を HeLa 細胞に導入し、HSV 細胞間伝播効率を上昇する因子を網羅的に同定した。さらに、具体的な分子機構は不明ながら HSV 細胞間伝播に関与する gE と相互作用する宿主因子を質量解析によって同定した。これらの二つのスクリーニングの結果共通して得られた因子に注目した。得られた因子は、(i) HeLa 細胞において過剰発現、(ii) A549 細胞において CRISPR/Cas9 による発現抑制を行い、その機能を解析した。

4. 研究成果

上記二つのスクリーニングにより、共通して得られた因子 PHB1 に注目した。PHB1 は、真核細胞に広く保存された因子であり、核内やミトコンドリアなど細胞内に広く分布する。また PHB1 は、スキャフォールドタンパク質として、さまざまな生理学的現象に貢献することが知られており、とくに細胞生存や細胞内小胞輸送に重要な細胞内シグナルである MEK/ERK シグナルの活性化に重要な因子である。

HSV が細胞間伝播を効率よく行うことができない HeLa 細胞において、PHB1 を発現させると、HSV が形成する plaque サイズが有意に上昇する (図 1A) 一方で、ウイルス産生量には影

響を与えなかった。一方、gE 欠損株を感染したところ、この効果は認められなかった。また、HSV が細胞間伝播を効率よく行える A549 や HaCaT 細胞において PHB1 の発現抑制を行ったところ、HSV が形成する plaque サイズが有意に低下したが(図 1B) ウイルス産生量には影響がなかった。この変化は、やはり gE 欠損株では認められなかった。次に、PHB1 発現抑制細胞において、電子顕微鏡解析を行うと、gE 欠損株感染細胞と同様に、ウイルス粒子が細胞質に蓄積していた。これらの結果から、PHB1 は gE に依存した細胞間伝播に重要な貢献を行う因子であることが示唆された。

次に、PHB1 が活性化に貢献する MEK/ERK シグナルと細胞間伝播との関係を解析した。MEK/ERK シグナルでは、まず EGF などの刺激に対して、細胞は RAS/cRAF が活性化し、さらに MEK、そして ERK の活性化がカスケード状に引き起こされ、細胞生存に寄与するさまざまな因子の転写が促進される。PHB1 と cRAF の会合を阻害する薬剤 RocA または MEK 阻害剤 U0126 を処理したところ、HSV による細胞間伝播が阻害され(図 1B) ウイルス粒子の細胞質への蓄積が観察された。これらの結果は、MEK/ERK シグナルが、細胞内における HSV 粒子の輸送を促進し、HSV の細胞間伝播効率を上昇させていることを示唆する。

実際に、細胞間伝播を効率よくおこせない gE 欠損体感染細胞において、EGF を添加し MEK/ERK シグナルを活性化すると、細胞間伝播を効率が野生体感染細胞と同程度まで回復した。また、この EGF による効果は、PHB1 阻害剤 RocA や MEK 阻害剤 U0126 によって阻害される。EGF によって、MEK/ERK シグナルだけではなく、AKT や JAK/STAT シグナルも活性化するが、AKT または JAK 阻害剤を加えても EGF による gE 欠損体の細胞間伝播効率上昇は阻害されなかった(図 1C)。すなわち、gE による細胞間伝播促進は、MEK/ERK シグナルによって代替できる。これらの結果から我々は、HSV gE は、PHB1 を介した MEK/ERK シグナルを活性化させることで、細胞内のウイルス粒子輸送を促進し、細胞間伝播効率を上昇させるというモデルを提示した(図 1D)。

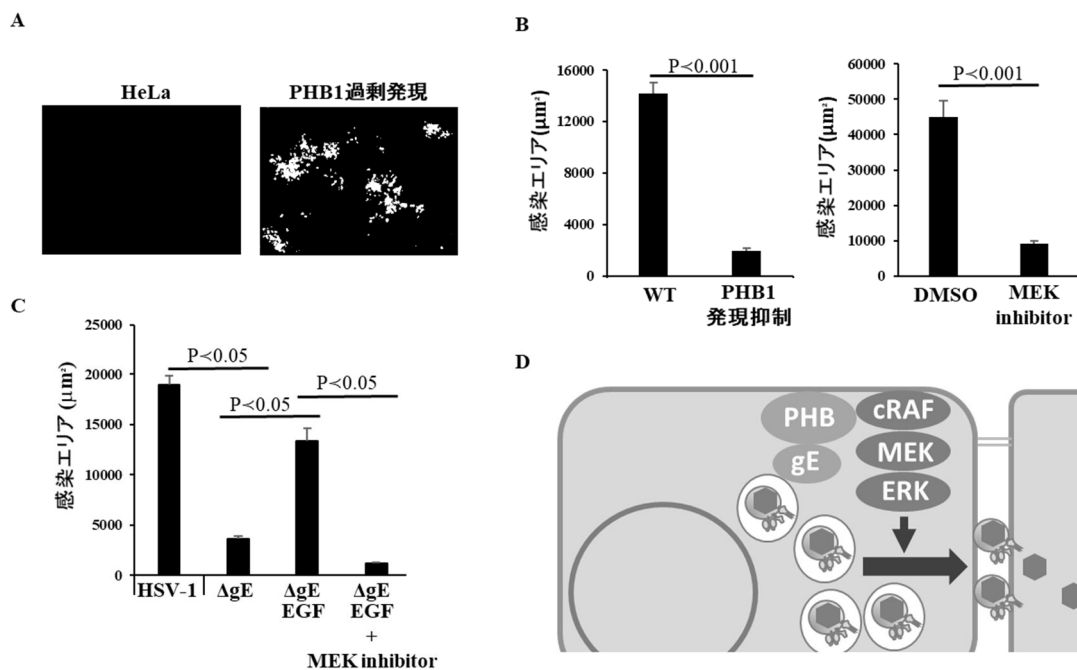


図 1 (A) HeLa 細胞において PHB1 を過剰発現すると、HSV-1 の plaque size が上昇する。(B) PHB1 を発現抑制または MEK 阻害剤処理は、A549 細胞における HSV-1 感染エリアを減少させる。(C) gE 欠損株感染細胞に EGF を処理すると、感染エリアが上昇する。この変化は、MEK 阻害剤によって抑制される。(D) 本研究から示されたモデル図。gE と相互作用する PHB1 は、MEK/ERK シグナルを介してウイルス粒子の細胞内輸送を促進し、効率的な細胞間伝播を達成する。

最後に、細胞間伝播という、ヘルペスウイルスに共通した現象が、今回同定した PHB1 や MEK/ERK シグナルを普遍的に利用しているか否かを解析した。その結果、HSV と同じアルファヘルペスウイルスであり、gE をコードする HSV-2、ブタを宿主とする PRV だけではなく、gE をコードしない MCMV (ベータヘルペスウイルス) および MHV68 (ガンマヘルペスウイルス) においても、PHB1 阻害剤 RocA や MEK 阻害剤 U0126 によって細胞間伝播が抑制されることが明らかとなった。すなわち、PHB1 および MEK/ERK シグナルを利用して細胞間伝播効率を上昇させるというシステムは広くヘルペスウイルス科に保存されていることが示唆された。MEK/ERK シグナルは、細胞生存に貢献し、腫瘍細胞において活性化している。このため、これらは抗腫瘍剤として開発が進められてきた。これらの薬剤は、すべてのヘルペスウイルス感染症に効果のある新規抗ヘルペスウイルス剤のターゲットとなりうる可能性が、本研究によって提示できたと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe M, Aii J, Takeshima K, Fukui A, Shimojima M, Kozuka-Hata H, Oyama M, Minamitani T, Yasui T, Kubota Y, Takekawa M, Kosugi I, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, Kawaguchi Y.	4. 巻 95
2. 論文標題 Prohibitin-1 Contributes to Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus 1 via the MAPK/ERK Signaling Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e01413-20.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01413-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aii J, Fukui A, Shimanaka Y, Kono N, Arai H, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, Kawaguchi Y.	4. 巻 94
2. 論文標題 Role of Phosphatidylethanolamine Biosynthesis in Herpes Simplex Virus 1-Infected Cells in Progeny Virus Morphogenesis in the Cytoplasm and in Viral Pathogenicity In Vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e01572-20.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01572-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aii J, Maeda F, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, Kawaguchi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 ESCRT-III controls nuclear envelope deformation induced by progerin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 18877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75852-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takeshima K, Aii J, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e01290-19.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01290-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arii J, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 Roles of the Interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e00498-19.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00498-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arii J, Watanabe M, Maeda F, Tokai-Nishizumi N, Chihara T, Miura M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 3379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05889-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato R, Kato A, Chimura T, Saitoh SI, Shibata T, Murakami Y, Fukui R, Liu K, Zhang Y, Arii J, Sun-Wada GH, Wada Y, Ikenoue T, Barber GN, Manabe T, Kawaguchi Y, Miyake K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Immunol.	6. 最初と最後の頁 1071-1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0203-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato A, Oda S, Watanabe M, Oyama M, Kozuka-Hata H, Koyanagi N, Maruzuru Y, Arii J, Kawaguchi Y.	4. 巻 92
2. 論文標題 Roles of the Phosphorylation of Herpes Simplex Virus 1 UL51 at a Specific Site in Viral Replication and Pathogenicity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e01035-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01035-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyanagi N, Kato A, Takeshima K, Maruzuru Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Arii J, Kawaguchi Y.	4. 巻 92
2. 論文標題 Regulation of Herpes Simplex Virus 2 Protein Kinase UL13 by Phosphorylation and Its Role in Viral Pathogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e00807-18.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00807-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arii J, Kawaguchi Y.	4. 巻 1045
2. 論文標題 The Role of HSV Glycoproteins in Mediating Cell Entry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 3-21.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-7230-7_1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda F, Arii J, Hirohata Y, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 91
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e00271-17.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00271-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi R, Kato A, Sagara H, Watanabe M, Maruzuru Y, Koyanagi N, Arii J, Kawaguchi Y.	4. 巻 91
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 Small Capsomere-Interacting Protein VP26 Regulates Nucleocapsid Maturation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 pii: e01068-17.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01068-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyanagi N, Imai T, Shindo K, Sato A, Fujii W, Ichinohe T, Takemura N, Kakuta S, Uematsu S, Kiyono H, Maruzuru Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 127
2. 論文標題 Herpes simplex virus-1 evasion of CD8+ T cell accumulation contributes to viral encephalitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 3784-3795.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92931.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruzuru Y, Ichinohe T, Sato R, Miyake K, Okano T, Suzuki T, Koshiha T, Koyanagi N, Tsuda S, Watanabe M, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-Dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe.	6. 最初と最後の頁 254-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.12.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 有井 潤
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスによる核膜通過の分子機構
3. 学会等名 ウイルス研究の潮流シリーズセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有井潤、川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスによる核膜の再構築
3. 学会等名 第92回 日本生化学会 シンポジウム・病原体と宿主が交差するオルガネラ・ゾーン (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹島 功高、有井 潤、丸鶴 雄平、小柳 直人、加藤 哲久、川口 寧
2. 発表標題 HSV-1 Nuclear Egress Complex カプシド結合部位のウイルス増殖における役割
3. 学会等名 第67回 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Arii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Roles of the Inter-Hexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication
3. 学会等名 第18回 あわじ感染と免疫国際フォーラム（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication
3. 学会等名 第18回 あわじ感染と免疫国際フォーラム（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有井潤、竹島功高、丸鶴雄平、小柳直人、加藤哲久、川口寧
2. 発表標題 HSV-1 UL-31/UL-34六量体間結合は、核膜間のウイルス粒子形成とウイルス増殖に貢献する
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹島功高, 有井潤, 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 Primary EnvelopmentにおけるHSV-1 UL31 α -helix9の役割
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Arii
2. 発表標題 Molecular mechanisms of entry and egress of herpes simplex virus 1
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Arii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A single amino acid substitution in HSV-1 UL31 at an inter-hexamer contact site abrogates primary envelopment and viral growth
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Residues in α -helix 9 of HSV-1 UL31 is critical for interaction with UL25 and incorporation of capsid into vesicles in the perinuclear space
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有井潤, 渡邊瑞季, 前田史雄, 丸鶴雄平, 小柳直人, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 ESCRT-III mediates budding across the inner nuclear membrane and regulates its integrity
3. 学会等名 第18回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Arii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A single amino acid substitution in herpes simplex virus 1 UL31 at an inter-hexamer contact site abrogates primary envelopment and viral growth
3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Role of amino acid residues in the α -helix 9 of HSV-1 UL31 in its interaction with capsid proteins and nuclear egress
3. 学会等名 43rd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Arii, Kosuke Takeshima, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A single amino acid substitution in herpes simplex virus 1 UL31 at an inter-hexamer contact site abrogates primary envelopment and viral growth
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosuke Takeshima, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Role of amino acid residues in the α -helix 9 of HSV-1 UL31 in its interaction with capsid proteins and nuclear egress
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス (HSV) の細胞間伝播を促進する宿主細胞膜タンパク質の同定
3. 学会等名 第14回ウイルス学キャンプ in 湯河原
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有井 潤
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスと宿主細胞膜との相互作用
3. 学会等名 第14回ウイルス学キャンプ in 湯河原 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田真也, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 小柳直人, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV-1 UL51 リン酸化制御機構と細胞種依存的な新規機能の解明
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小柳直人, 加藤哲久, 丸鶴雄平, 有井潤, 川口寧
2. 発表標題 HSV-2のウイルス増殖および病原性はUL13プロテインキナーゼのリン酸化によって制御される
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有井潤, 渡邊瑞季, 前田史雄, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 ESCRT-IIIは小胞媒介性核外輸送における膜切断を仲介し、核内膜の恒常性維持に寄与する
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Jun Arie, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Inhibition of AIM2 inflammasome activation by an HSV-1 virion component enables efficient viral replication in vivo
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田史雄, 廣畑吉崇, 有井潤, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス1型UL34は小胞体の形態制御を行い、ヌクレオカプシドの核出芽輸送制御因子の核膜への集積に関与する
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 加藤哲久, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルス(HSV)の細胞間感染を促進する宿主タンパク質の同定
3. 学会等名 第31回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有井潤, 渡邊瑞季, 川口寧
2. 発表標題 ヘルペスウイルスカプシドの核外輸送は宿主機構のハイジャックによって達成される
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊瑞季, 有井潤, 下島昌幸, 川口寧
2. 発表標題 単純ヘルペスウイルスgEと相互作用して細胞間感染を促進する宿主因子の同定
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Arii, Mizuki Watanabe, Fumio Maeda, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 ESCRT-III mediates vesicle-mediated nuclear export to regulate nuclear egress of HSV-1 capsids and integrity of the inner nuclear membrane
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Jun Arie, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Cell type-specific regulation of the nuclear egress of herpes simplex virus type1 by phosphorylation of UL51 Ser-184
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Zhuoming Liu, Tomoko Ando, Jun Arie, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Evasion of AIM2-Dependent Inflammasome Activation by Herpes Simplex Virus 1 Virion Protein Enables Efficient Viral Replication In Vivo
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Jun Arie, Masayuki Shimojima, Akihisa Kato, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 A host cell membrane protein interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Jun Arie, Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Function of the herpes simplex virus 2 protein kinase UL13 in vitro and in vivo is regulated by phosphorylation
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Arii
2. 発表標題 Molecular mechanism of HSV-1 nuclear egress
3. 学会等名 CAS-IMSUT Workshop on Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuhei Maruzuru, Takeshi Ichinohe, Naoto Koyanagi, Jun Arii, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Inhibition of AIM2 inflammasome activation by an HSV-1 virion component enables efficient viral replication in vivo
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Jun Arii, Masayuki Shimojima, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Identification of a host cell membrane protein that interacts with HSV-1 gE and promotes viral cell-to-cell spread
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Oda, Akihisa Kato, Naoto Koyanagi, Yuhei Maruzuru, Jun Arii and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Herpes simplex virus type 1 UL51 Protein Regulates Virion Morphogenesis in the Nucleus in a Cell type and Phosphorylation-Dependent Manner
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jun Arii, Mizuki Watanabe, Fumio Maeda, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 ESCRT-III mediates vesicle-mediated nuclear export and regulates the integrity of the inner nuclear membrane
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Koyanagi, Akihisa Kato, Yuhei Maruzuru, Jun Arii and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Regulation of herpes simplex virus-2 UL13 protein kinase by phosphorylation is important for viral replication, pathogenic manifestations, and virulence in vivo
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fumio Maeda, Jun Arii, Yuhei Maruzuru, Naoto Koyanagi, Akihisa Kato and Yasushi Kawaguchi
2. 発表標題 Herpes simplex 1 UL34 Protein Regulates the Global Architecture of the Endoplasmic Reticulum in Infected Cells
3. 学会等名 42nd Annual International Herpesvirus Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 森 康子、有井 潤	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 1
3. 書名 日本医師会雑誌 149巻第7号 ヘルペスウイルス感染症2020 HHV-6	

1. 著者名 有井潤、川口寧	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊細胞 2017年 12月号	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規ウイルス増殖阻害剤	発明者 川口 寧、有井 潤	権利者 国立大学法人 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-158247	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東京大学 医科学研究所 ウイルス病態制御分野 https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html 神戸大学 大学院医学研究科 臨床ウイルス学分野 https://www.med.kobe-u.ac.jp/virol/index.html 研究室のホームページ http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html 研究成果発表のプレスリリース http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/papers/post_107.php 研究室のホームページ http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/kawaguchi-lab/KawaguchiLabTop.html 研究成果のプレスリリース http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/papers/post_98.php 研究成果のプレスリリース http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/papers/post_90.php</p>

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------