

2024 年度年次報告書

パンデミックに対してレジリエントな社会・技術基盤の構築

2022 年度採択研究代表者

加藤 哲久

東京大学 医科学研究所

准教授

総合知で生み出すネクスト・パンデミックに迅速対応できる技術基盤の開発

研究成果の概要

本研究は、申請者らが確立した Chemical proteomics を用いた「ウイルスがコードする非標準的遺伝子産物の解読法」を、多様なウイルス種に水平展開し、直面する(であろう)技術的な問題を順次解決すること、既存法と比較・統合解析し、本法を最適化することで、パンデミックに対してレジリエントな社会・技術基盤として、迅速対応できる科学技術とすることを目標としている。本年度は、先行研究において使用したウイルスと比較して、子孫ウイルス産生量が、著しく遅いウイルスの上皮系細胞における水平展開を試みた。また、Mpox(サル痘)ウイルスのヒトへの適応に関係性が示唆されている AID/APOBEC family 蛋白質と大型 DNA ウイルス間の相互作用に関する解析も実施した。

単純ヘルペスウイルス(HSV)と APOBEC 欠損マウスを用いた *in vivo* 解析および培養細胞系における再構築系より、human および mouse APOBEC1(hA1 および mA1)、human APOBEC3A および 3B(hA3A および hA3B)といった核局在型の APOBECs が、HSV に対して DNA 編集活性を有していることが明らかとなった。一方、HSV は核酸代謝酵素 vUNG により、hA1 および mA1 依存的な DNA 編集を修復すること、ICP6 により hA3A および hA3B 依存的な DNA 編集を阻害していることが明らかとなった。また、ウイルスベクターによる vUNG 阻害は、マウスモデルにおけるヘルペス脳炎の発症を著しく低下された。vUNG は全てのヘルペスウイルスとポックスウイルスに保存されており、AID/APOBEC family 蛋白質と大型 DNA ウイルスに保存される vUNG 間の分子競合をさらに解析する必要性を示唆していると考えられる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) A. Kato, H. Harima, Y. Tsunekawa, M. Igarashi, K. Kitamura, K. Wakae, T. Nishiyama, S. Morimoto, T. Suzuki, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, D. Motooka, M. Watanabe, K. Takeshima, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, H. Okano, T. Inada, T. Okada, M. Muramatsu, Y. Kawaguchi. Herpes simplex virus-1 evades APOBEC-1-mediated immunity via its uracil DNA glycosylase in mice. *Nat. Microbiol.* (in press)
- 2) M. Nobe, Y. Maruzuru, K. Takeshima, F. Maeda, H. Kusano, R. Yoshimura, T. Nishiyama, H. Park, Y. Kozaki, S. Iwami, N. Koyanagi, A. Kato, T. Natsume, S. Adachi, Y. Kawaguchi. (2025) Direct relationship between protein expression and progeny yield of herpes simplex virus 1. *mBio* 16: e00280-25.
- 3) N. Koyanagi, K. Hengphasatporn, A. Kato, M. Nobe, K. Takeshima, Y. Maruzuru, K. Maenaka, Y. Shigeta, Y. Kawaguchi. (2025) Regulatory Mimicry of Cyclin-Dependent Kinases by a Conserved Herpesvirus Protein Kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 122: e2500264122
- 4) S. Liu, Y. Maruzuru, K. Takeshima, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Kawaguchi. (2024) Impact of the interaction between herpes simplex virus 1 ICP22 and FACT on viral gene expression and pathogenesis. *J. Virol.* 98: e00737-24.