

研究助成 2020－感染症領域－ 研究成果報告書（最終）＜概要＞

所 属	神戸大学 大学院医学研究科
氏 名	有井 潤
研 究 テーマ	T 細胞におけるヒトヘルペスウイルス 6 増殖に貢献する因子の同定

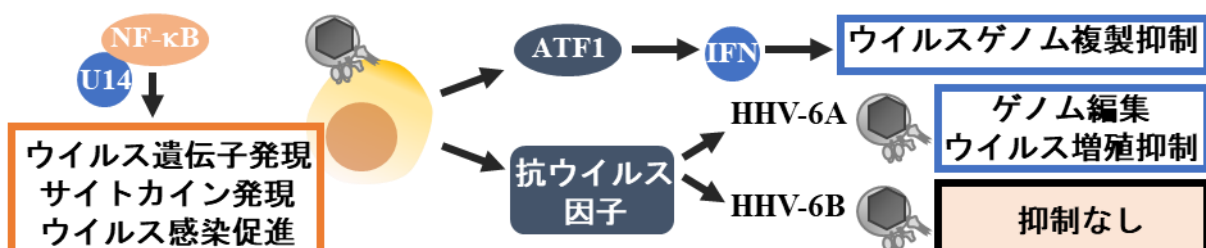
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

〔目的〕ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)は、突発性発疹や脳炎の原因として知られているだけでなく、多発性硬化症 (MS)、薬剤過敏性症候群 (DiHS) さらにはアルツハイマー病との関連が近年強く示唆されている、医学上極めて重要なウイルスである。HHV-6 は T 細胞指向性があるが、宿主免疫応答の中心を担う T 細胞で HHV-6 が増殖可能となる分子機構は全く分かっていない。本研究は、HHV-6 が T 細胞で効率よく増殖し、さらに潜伏感染を引き起こす分子機構を 1 細胞レベルで解明し、HHV-6 の治療標的を明らかにすることを目指した。

〔方法〕HHV-6 感染に伴って起こる現象を理解するため、「シングルセル RNA-seq による、HHV-6 と宿主細胞双方の RNA 発現の解析」、「HHV-6 の溶解感染を促進する因子の同定と解析」および「HHV-6 溶解感染を抑制する因子の同定と解析」を試みた。

〔結果と考察〕HHV-6 感染細胞のシングルセル RNA-seq を行い、HHV-6 mRNA 発現と関連する宿主 mRNA を同定した。これらの因子を詳細に解析した結果、以下の知見を得た。(i)HHV-6 感染細胞またはウイルス因子 U14 発現細胞において NF- κ B が誘導され、ウイルス遺伝子の発現とウイルス増殖を促進していた(Salma ら、*J. Virol* 2021)。(ii)転写因子 ATF1 は HHV-6 感染に伴って活性化し、IFN- β 発現を介してウイルス増殖を抑制していた(Salma、有井ら、*J. Virol*2022)。(iii) HHV-6 は現在では HHV-6A と HHV-6B という二つのウイルスに分類されている。興味深いことに、ある抗ウイルス因子は HHV-6A 感染を抑制するものの、HHV-6B は抑制していなかった（未発表）。

〔考察と今後の課題〕本研究で取得したシングルセル RNA-seq のデータから、T 細胞における HHV-6 増殖に大きな影響を与える新規宿主因子が少なくとも 3 つ明らかとなった。今後はさらに取得 RNA や細胞数を増やすことで、より重要な知見を得られる可能性がある。感染によって活性化される NF- κ B および ATF1 は、ウイルス増殖を促進または抑制するが、いずれも生体内において持続感染する HHV-6 の性状を反映しているかもしれない。HHV-6A と HHV-6B は極めて近縁なウイルスであるが、引き起こす病態は異なる。今回明らかとなった抗ウイルス因子の感受性の違いは、この二つのウイルスの病態や広がりの違いに大きな影響を与えていると考えられる。今後さらに研究を進展させ、HHV-6 による抗ウイルス因子からの回避機構や、生体内における影響、抗ウイルス因子の多型と HHV-6 病態との関係など、多くの疑問を明らかにしたい。



研究助成 2020 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	神戸大学 大学院医学研究科
氏	名	有井 潤

1. 論文発表実績

- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① ＜論文 PDF 添付あり＞

1	S. Aktar+, <u>J. Arii</u> +, T. Nguyen, J. Huang, M. Nishimura and Y. Mori. (2022) ATF1 Restricts Human Herpesvirus 6A Replication via Beta Interferon Induction J. Virol. 96:e0126422. (* corresponding author, +contributed equally) 査読有
2	<u>J. Arii</u> , K. Takeshima, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, Y. Nakayama, A. Kato, Y. Mori and Y. Kawaguchi. (2022) Role of the arginine cluster in the disordered domain of Herpes Simplex Virus 1 UL34 for the recruitment of ESCRT-III for viral primary envelopment. J. Virol. 96:e0170421. 査読有
3	F. Maeda, A. Kato, K. Takeshima, M. Shibazaki, R. Sato, T. Shibata, K. Miyake, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, E. Shimizu, S. Imoto, S. Miyano, S. Adachi, T. Natsume, K. Takeuchi, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, <u>J. Arii</u> , Y. Kawaguchi. (2022) Role of the Orphan Transporter SLC35E1 in the Nuclear Egress of Herpes Simplex Virus 1. J Virol. 96:e0030622. 査読有
4	K. Furukawa, L. Tjan, Y. Kurahashi, S. Sutandhio, M. Nishimura, <u>J. Arii</u> , Y. Mori. (2022) Assessment of Neutralizing Antibody Response Against SARS-CoV-2 Variants After 2 to 3 Doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open. 5:e2210780. 査読有
5	Y. Kurahashi, K. Furukawa, S. Sutandhio, L. Tjan, S. Iwata, S. Sano, Y. Tohma, H. Ohkita, S. Nakamura, M. Nishimura, <u>J. Arii</u> , T. Kiri, M. Yamamoto, T. Nagano, Y. Nishimura, Y. Mori. (2022) Cross-neutralizing activity against Omicron could be obtained in SARS-CoV-2 convalescent patients who received two doses of mRNA vaccination. J Infect Dis. jiac178. 査読有
6	L. Tjan, K. Furukawa, Y. Kurahashi, S. Sutandhio, M. Nishimura, <u>J. Arii</u> , Y. Mori. (2022) As well as Omicron BA.1, high neutralizing activity against Omicron BA.2 can be induced by COVID-19 mRNA booster vaccination. J Infect Dis. jiac159. 査読有
7	Y. Kurahashi, S. Sutandhio, K. Furukawa, L. Tjan, S. Iwata, S. Sano, Y. Tohma, H. Ohkita, S. Nakamura, M. Nishimura, <u>J. Arii</u> , T. Kiri, M. Yamamoto, T. Nagano, Y. Nishimura, Y. Mori. (2022) Cross-Neutralizing Breadth and Longevity Against SARS-CoV-2 Variants After Infections. Front Immunol. 13:773652. 査読有
8	Z. Ren, M. Nishimura, L. Tjan, K. Furukawa, Y. Kurahashi, S. Sutandhio, K. Aoki, N. Hasegawa, <u>J. Arii</u> , K. Uto, K. Matsui, I. Sato, J. Saegusa, N. Godai, K. Takeshita, M. Yamamoto, T. Nagashima, Y. Mori. (2022) Large-scale serosurveillance of COVID-19 in Japan: Acquisition of neutralizing antibodies for Delta but not for Omicron and requirement of booster vaccination to overcome the Omicron's outbreak. PLoS One. 17:e0266270. 査読有
9	S. Aktar, <u>J. Arii</u> *, L. Tjan, M. Nishimura and Y. Mori. (2021) Human herpesvirus 6A tegument protein U14 induces NF-kappaB signaling by interacting with p65. J. Virol. ;95(23):e0126921. (* corresponding author) 査読有
10	<u>J. Arii</u> *. (2021) Host and Viral Factors Involved in Nuclear Egress of Herpes Simplex Virus 1. Viruses. 13:754. review (* corresponding author) 査読有

11	M. Watanabe+, J. Arie +, K. Takeshima, A. Fukui, M. Shimojima, H. Kozuka-Hata, M. Oyama, T. Minamitani, T. Yasui, Y. Kubota, M. Takekawa, I. Kosugi, Y. Maruzuru, N. Koyanagi, A. Kato, Y. Mori, and Y. Kawaguchi. (2021) Prohibitin-1 contributes to the cell-to-cell transmission of herpes simplex virus 1 via the MAPK/ERK signaling pathway. J. Virol. 95:e01413-20. (+contributed equally) 査読有
12	K. Furukawa, L. Tjan, S. Sutandhio, Y. Kurahashi, S. Iwata, Y. Tohma, S. Sano, S. Nakamura, M. Nishimura, J. Arie , T. Kiri, M. Yamamoto, T. Nagano, Y. Nishimura, Y. Mori. (2021) Cross-Neutralizing Activity Against SARS-CoV-2 Variants in COVID-19 Patients: Comparison of 4 Waves of the Pandemic in Japan. Open Forum Infect Dis. 8(10):ofab430. 査読有
13	K. Furukawa+, J. Arie +, M. Nishimura+, L. Tjan, A. Poetranto, Z. Ren, S. Aktar, J. Huang, S. Sutandhio, Y. Kurahashi, A. Nishino, S. Shigekuni, Y. Takeda, K. Uto, K. Matsui, I. Sato, Y. Inui, K. Endo, Y. Kosaka, T. Oota, J. Saegusa, Y. Mori. (2021) Seroepidemiological Survey of the Antibody for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 with Neutralizing Activity at Hospitals: A Cross-sectional Study in Hyogo Prefecture, Japan. JMA J. 4:41-49. (+ contributed equally) 査読有
14	L. Tjan, K. Furukawa, T. Nagano, T. Kiri, M. Nishimura, J. Arie , Y. Hino, S. Iwata, Y. Nishimura, Y. Mori. (2021) Early Differences in Cytokine Production by Severity of Coronavirus Disease 2019 J Infect Dis 223(7):1145-1149. 査読有
15	L. Tjan, T. Nagano, K. Furukawa, M. Nishimura, J. Arie , S. Fujinaka, S. Iwata, S. Sano, Y. Tohma, Y. Nishimura, Y. Mori. (2021) The Neutralizing Antibody Response against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and the Cytokine/Chemokine Release in Patients with Different Levels of Coronavirus Diseases 2019 Severity: Cytokine Storm Still Persists Despite Viral Disappearance in Critical Patients. JMA J. 4(1):1-7. review 査読有
② <論文 PDF 添付なし>	
1	有井 潤、森 康子 「組換え多価ワクチンベクターとしての水痘生ワクチンの可能性」 第一土曜特集「ワクチン設計のサイエンス」 医学のあゆみ 279: 1021-1025. (2021) 査読なし

2. 学会発表実績		
● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022 年 7 月 25 日	46th ANNUAL INTERNATIONAL HERPESVIRUS WORKSHOP S Aktar, <u>J Arii</u> , N Huong, J Huang, M Nishimura and Y Mori “ATF1 restricts human herpesvirus 6A replication via IFN-beta induction” Oral presentation（国際学会）
2	2022 年 7 月 23 日	第 35 回ヘルペスウイルス研究会 <u>有井 潤</u> , S Aktar, T Nguyen, J Huang, 西村光広、森 康子「ATF1 は IFN 応答を介して HHV-6A の増殖を抑制する」一般口演（国内学会）
3	2022 年 7 月 23 日	第 35 回ヘルペスウイルス研究会 西村光広、竹下浩平、 <u>有井 潤</u> 、森 康子「ヒトヘルペスウイルス 6B gH/gL/gQ1/gQ2 複合体の X 線結晶構造」一般口演（国内学会）
4	2022 年 6 月 19 日	第 63 回日本臨床ウイルス学会 <u>有井 潤</u> 「ヘルペスウイルス治療薬開発を目指したウイルス粒子形成機構の解析」日本ウイルス学会共催セミナー「ヘルペスウイルス感染症」招待講演（国内学会）
5	2021 年 11 月 18 日	第 68 回日本ウイルス学会学術集会 <u>有井 潤</u> 、「HHV-6B のウイルス学」日本小児科学会、日本皮膚科学会 専門医共通講習「ヒトヘルペスウイルス 6B 感染症 ー基礎から臨床までー」招待講演（国内学会）
6	2021 年 11 月 16 日	第 68 回日本ウイルス学会学術集会 S Aktar, <u>J Arii</u> , L Tjan, M Nishimura, Y Mori “Human herpesvirus 6A tegument protein U14 induces NF- κ B signaling by interacting with p65” 一般口演（国内学会）
7	2021 年 11 月 15 日	第 68 回日本ウイルス学会学術集会市民公開講座 <u>有井 潤</u> 「コロナウイルスについて知っておくべきこと」招待講演（国内学会）
8	2021 年 9 月 30 日	The 19 th Awaji international forum on infection and immunity. S Aktar, <u>J Arii (Presenter)</u> , L Tjan, M Nishimura, and Y Mori, “Human herpesvirus 6A tegument protein U14 induces NF- κ B signaling by interacting with p65” Poster presentation（国際学会）
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	2022 年 11 月	第 69 回日本ウイルス学会学術集会 <u>有井 潤</u> 、S Aktar、T Nguyen、J Huang、西村光広、森 康子「ATF1 は IFN 応答を介して HHV-6A の増殖を抑制する」一般口演（国内学会）