

(別紙1)

総 括 研 究 報 告 書

課題番号：29-22C

課 題 名：先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的合併症に対する新規治療法の開発

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター

(所属・職名 氏名) 免疫アレルギー・感染研究部・室長 中村浩幸

(研究成果の要約) 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症における精神発達遅滞や感音性難聴などの神経・感覚器合併症は感染児の予後に重大な影響を及ぼす。先天性 CMV 感染症に対する安全性・有効性により優れた新規治療法が必要とされている。本年度は、CMV による神経感覚器障害の発症メカニズムの解明と発症メカニズムの抑制に資する化合物を探索する目的で、我々が確立した CMV がコードするウイルス遺伝子誘導発現系を用いて化合物ライブラリースクリーニングを行った。また、この発現系を用いて CMV がコードする IE2 遺伝子産物を発現させることで変動する細胞遺伝子を解析し、神経系障害と関連すると思われる新たな遺伝子を見出した。

1. 研究目的

本研究の目的は、我々がこれまでに確立してきたサイトメガロウイルス (CMV) 感染細胞モデルおよびテトラサイクリン誘導型 CMV 遺伝子発現系を活用し、市販の化合物ライブラリーをスクリーニングすることによって、先天性 CMV 感染症における神経学的障害の抑制に有効な化合物を同定することである。

CMV がコードする immediate-early 2 (IE2) 遺伝子は CMV の生活環および病原性発現に重要な役割を果たしていると考えられている。IE2 遺伝子産物を発現した際の細胞機能変化に関連する細胞遺伝子発現変動の同定は、CMV による神経障害発症および CMV 複製に関するメカニズムの解明や治療法開発に有用な新規標的分子の同定に資すると考えられる。また、テトラサイクリン誘導型 CMV 遺伝子発現系では、CMV がコードする遺伝子群の中で CMV の複製および細胞障害性に深く関与すると思われる IE2 遺伝子に着目して、その機能を阻害する化合物のスクリーニングを行う。

2. 研究組織

研究者	所属施設
中村 浩幸	国立成育医療研究センター研究所
廖 華南	国立成育医療研究センター研究所

3. 研究成果

(1) ヒト神経系細胞における IE2 タンパク質の細胞障害メカニズムを明らかにする目的で、U373MG 細胞に IE2 をテトラサイクリン誘導性に発現させた後、発現変動する細胞遺伝子群のプロファイルを解析した。その結果、顕著に発現増強あるいは抑制される遺伝子が多数同定され、その中に CMV 神経病原性に関連すると思われる遺伝子も見出した。また、これらの遺伝子の一部は、CMV 感染神経系細胞においても同様に発現変動が認められた。これらの知見をさらに解析することで、CMV が IE2 を介して神経障害を引き起こす新たなメカニズムの解明に結び付く可能性があると考えられた。

(2) ヒト神経系細胞株 U373MG 細胞において CMV がコードする IE2 タンパク質をテトラサイクリン誘導性に発現させることで細胞障害が誘導される。この実験系を用いて、市販の化合物ライブラリーのスクリーニングを行い IE2 による細胞機能変化を抑制する化合物の探索を行ったが、有効な化合物は見出されなかった。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究では、ヒト検体を用いた臨床研究は実施せず、汎用性の高いヒト培養細胞株を実験に用いた。また、組換え DNA 実験を行う場合には、実験場所

や廃棄物処理移換しては、関係法令・指針および当研究施設の設けた基準を順守しながら研究を進めた。組換えDNA 実験は、当センター遺伝子組換え実験安全委員会の承認を得て実施した。