

総括研究報告書

課題番号：29-22

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

廖 華南 国立成育医療研究センター研究所
免疫アレルギー感染研究部母児感染研究室 研究員

サイトメガロウイルス (CMV) は、日和見感染症の原因として広く知られているが、先天感染症の原因としても重要な病原体である。先天性 CMV 感染症は、先天感染症として最も頻度が高く、本邦では毎年約 1,000 人が MRI などの画像所見を含めた何らかの異常を呈すると推定されている。本疾患では、精神発達遅滞や小頭症などの神経学的障害をはじめとしてさまざまな臓器障害を合併し、予後に重大な影響をおよぼす。

先天性 CMV 感染症に対する安全性・有効性に優れた新規治療薬が必要とされていることから、本年度は、CMV による神経障害を抑制する化合物を探索する目的で、我々が確立した CMV 感染モデルを用いて化合物ライブラリーをスクリーニングした。その結果、CMV による神経障害を抑制できる可能性を示す候補化合物が 2 種類同定された。

1. 研究目的

本研究の目的は、先天性 CMV 感染症に合併する神経学的障害の克服を目指し、我々が独自に確立した CMV 感染系および CMV 遺伝子発現系を活用しながら、化合物スクリーニングによる新規薬剤候補の探索および CMV による神経障害メカニズムを明らかにすることで、新規薬剤開発に向けた研究を展開することである。

2. 研究組織

廖 華南 国立成育医療研究センター
研究所

3. 研究成果

本年度の研究は、CMV 感染にともなう神経細胞死を抑制する化合物の探索。平成 29 年度に、ヒト神経系培養細胞 U373 MG に CMV を実験的に感染させることで CMV 神経細胞死を再現した。U373 MG 細胞を 96-well plate に播種した後、CMV Towne 株を感染させた。CMV 感染 1 日後、SIGMA-ALDRICH 社製の天然生理活性物質ライブ

ラリーを CMV 感染細胞に添加し、CMV 感染による神経細胞死を抑制する化合物の有無を検討した。その結果、現在までに 2 種類の化合物が CMV による神経細胞死を抑制できる可能性を示す結果が得られた。図 1 は、U373 MG 細胞に CMV が感染した後に観察される細胞形態変化が化合物 A によって抑制されていることを示す。図 2 は、U373 MG 細胞に CMV が感染した後に発現する IE2, gB タンパク質の発現が化合物 A によって抑制されていることを示す。現在、SIGMA-ALDRICH 社製の他の化合物ライブラリーについても同様の方法でスクリーニングを行っている。さらに今後は、同定された 2 種類の化合物について CMV 細胞死抑制に必要な化合物濃度を確認するとともに、細胞死抑制の作用メカニズムについても解析を進める。

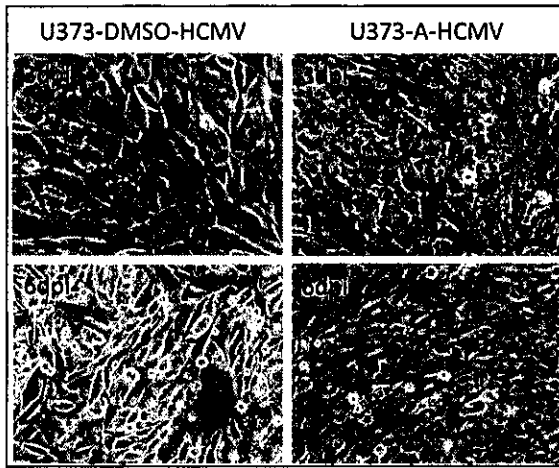


図 1 :
化合物 A で未処理と処理した U373MG 細胞
を HCMV 感染後に細胞の形態学検査

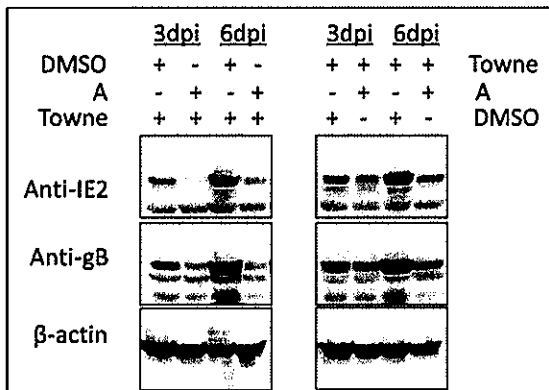


図 2 :
左 : 化合物 A で処理した U373MG 細胞に
HCMV を感染した場合、HCMV 発現タンパク
質 IE2 と gB の発現が抑制された。
右 : HCMV 感染した U373MG 細胞を化合物 A
で処理した場合、HCMV 発現タンパク質 IE2
と gB の発現が抑制された。

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の実施予定はなく、汎用性の高いヒト

培養細胞を実験に用いる予定である。

本研究では、組換え DNA 実験を予定している。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る。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する。