

21. 母児感染研究室

研究員：中村 浩幸

【ミッション・目標】

さまざまな病原体が引き起こす多様な感染症は現代も脅威となり続けており、成育医療分野においても克服すべき感染症が多く残されている。

当研究室では、母体から胎児へと病原体が感染することで引き起こされる先天性感染症を主な研究対象とし、研究対象となる主な病原体はサイトメガロウイルス(CMV)および風疹ウイルス(Rubella virus, RuV)である。先天性 CMV 感染症に合併する小頭症、精神発達遅滞、感音性難聴などの神経・感覚器障害の発症メカニズムの解明とその制御法開発、RuV 感染に対する自然免疫応答の性状解析、先天性 CMV 感染に起因する遅発性難聴の臨床病態に関する検討、などを進めてきた。

【研究プロジェクト】

1. 先天性ウイルス感染症の発症メカニズムとその制御に関する研究

【研究体制】

室長：中村浩幸（～2024 年 3 月）

研究員（非常勤）：中村浩幸（2024 年 4 月～）

大学院生：黒坂美月（明治大学農学部、2023 年 4 月～）

共同研究員：藤原成悦（～2024 年 3 月）、山下 泰（明治大学農学部、2023 年 12 月～）

事務：吉川朋子

【共同研究体制】

1. 先天性ウイルス感染症の発症メカニズムとその制御に関する研究

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科（守本倫子診療部長）、同研究所再生医療センター（阿久津英憲部長）、明治大学農学部生命科学科（河野菜摘子准教授）

【研究の概要】

〔これまでの研究成果〕

1. 先天性ウイルス感染症の発症メカニズムとその制御に関する研究

1) CMV 感染モデルを用いた神経・感覚器障害発症メカニズムに関する研究

先天性 CMV 感染症はさまざまな臓器障害を呈するが、中でも精神発達遅滞、小頭症や感音性難聴などの神経・感覚器障害は感染児の予後に重大な影響を及ぼす。先天性 CMV 感染症に合併する神経・感覚器障害の発症機序を明らかにする目的で、ヒト iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞およびヒト神経系細胞株を用いて *in vitro* の CMV 感染モデルを確立した。その解析により、1) 神経幹・前駆細胞は CMV に対する感染許容性を示し、CMV 複製遺伝子群の発現に続き子孫ウイルスを産生し得ること、2) CMV はミトコンドリア機能障害や小胞体ストレス応答が関与する細胞死を誘導すること、などを明らかにした(Nakamura H et al, Herpesviridae, 2013)。

CMV 感染が難聴を発症する機序を明らかにする目的で、上記 *in vitro* CMV 感染モデルを用いて、聴覚の形成・機能に重要な役割を果たすヒト遺伝子群の発現変動を解析した。その結果、1) 聴覚形成に重要な役割を果たす SLITRK6 の発現が CMV 感染にともなって著しく抑制されること、2) CMV がコードする IE2 が SLITRK6 の発現抑制を引き起こすこと、などを明らかにした(Liao H et al, J Neurovirol, 2017)。

2) 風疹ウイルス感染モデルの確立とその解析に関する研究

風疹ウイルス (Rubella virus, RuV) が妊娠初期の胎児に感染すると難聴、精神発達遅滞、心疾患、白内障などをともなう先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome; CRS) を引き起こす。これまでに、CRS 発症機序を明らかにする目的で、iPS 細胞由来神経幹・前駆細胞およびヒト神経系細胞株を用いて *in vitro* における RuV 感染モデルを確立し、RuV 感染に対する自然免疫応答の性状を解析した。その結果、ヒト神経系細胞は RuV に対して I 型インターフェロン(IFN) 応答を発動することが確認された。続いて I 型 IFN 応答発動の仕組みと RuV 制御における IFN 応答の重要性について解析した結果、1) MDA5 が RuV 感染を感知し、2) MAVS や TBK1/IKKε を介して IFN-β が誘導され、3) I 型 IFN 受容体を介して主要な IFN 誘導遺伝子群の発現が誘導され、4) RuV 複製を抑制する上で I 型 IFN 応答が重要な役割を果たしていること、などを明らかにした

(Sakuragi S et al. Int J Mol Sci. 2022、プレスリリース)。

3) 先天性 CMV 感染に起因する遅発性難聴児の同定とその臨床的検討

無症候性感染児の一部は感音性難聴などの障害を遅発性に発症するため、早期から継続的に検査・フォローアップするなど適切な医療介入が必要とされる。しかし、新生児マスキングが行われていないこともあり、出生時には無症候性感染児の大半が見逃されてきた。そのため、先天性 CMV 感染に起因する遅発性難聴の臨床病態についても不明な点が残されている。

当センター耳鼻咽喉科を受診する原因不明の難聴児に対して、保存臍帯を用いた先天性 CMV 感染症の後方視的解析研究を行い、先天性 CMV 感染に起因する遅発性難聴の臨床病態解析や難聴以外の合併症の検索、適切な医療介入方法の検討などが当センター耳鼻咽喉科にて進められた。

【令和 5 年・令和 6 年の研究成果】

1. 先天性ウイルス感染症の発症メカニズムとその制御に関する研究

1) CMV 病原性に関与する新規細胞因子の同定と病原性制御に関する研究

ウイルスの増殖や病原性発現などのウイルス感染現象には宿主細胞機能が密接に関与していることから、ウイルス感染現象に関与する宿主因子の理解が重要と考えられる。

本研究では、short hairpin RNA (shRNA) ライブラリーのスクリーニングにより CMV 複製や病原性を抑制する shRNA を同定することで、CMV 複製や病原性にとって重要な新規細胞遺伝子を探索した。その結果、CMV 複製を抑制する shRNA が複数同定され、その中には CMV 複製開始に重要であることがすでに知られている CREB1 を標的とする shRNA も含まれていた。この結果から、CMV 複製における CREB1 の重要性が再確認されるとともに、本研究で導入した shRNA ライブラリースクリーニング法が CMV 複製を抑制する新規細胞遺伝子を同定する上でも有用であることが示された（黒坂、第 37 回ヘルペスウイルス研究会発表）。また、同定された 3 つの新規 shRNA の CMV 複製への影響を解析した結果、これら新規 shRNA すべてが CMV 感染後の CMV 複製遺伝子の発現を抑制することが確認された。並行して shRNA による CMV 抑制機序を解析した結果、shRNA が細胞内微小管構造を変化させることで CMV 複製に影響を及ぼしている可能性も明らかとなった（黒坂、第 71 回日本ウイルス学会発表）。

【令和 5 年研究業績】

1. 国内学会一般演題

1 題

【公的研究費】

〔文部科学省〕

1. 中村浩幸

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 C（2022～2024 年度）

研究課題名：「先天性サイトメガロウイルス感染による神経学的合併症の分子病態解明とその制御法開発」

研究代表者 助成金額 1,430 千円；間接経費含む（2023 年度）

2. 中村浩幸

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 C（2023～2025 年度）

研究課題名：「ミニ腸による日和見 CMV 腸炎制御へ向けた感染予測・制御機序の研究」

分担研究者 助成金額 390 千円；間接経費含む（2023 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 中村浩幸

成育医療研究開発費

「先天性サイトメガロウイルス感染症に対する新たな病態制御法の確立に関する研究 (2021B-21)」 (2021～2023 年度)

主任研究者 助成金額 2,457 千円 (2023 年度)

〔研究所運営への貢献〕

中村浩幸

国立成育医療研究センターCOVID-19 対策本部会議委員
国立成育医療研究センター研究所 ICT 委員

【令和 6 年研究業績】

1. 論文発表

〔原著（欧文）〕

1. Nagatsuka Y, Iwata M, Nagasawa Y, Tsuzuki H, Kitamura N, Komatsu A, Kawana K, Ito R, Fujiwara S, Nakamura H, Takei M. Epstein-barr virus infections induce aberrant osteoclastogenesis in immune system-humanized NOD/Shi-scid/IL-2R γ C^{null} mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024; 715: 149984.
2. 国内学会一般演題
2 題

【公的研究費】

〔文部科学省〕

1. 中村浩幸

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 C （2022～2024 年度）

研究課題名：「先天性サイトメガロウイルス感染による神経学的合併症の分子病態解明とその制御法開発」

研究代表者 助成金額 1,430 千；間接経費含む（2024 年度）

2. 中村浩幸

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤 C （2023～2025 年度）

研究課題名：「ミニ腸による日和見 CMV 腸炎制御へ向けた感染予測・制御機序の研究」

分担研究者 助成金額 390 千円；間接経費含む（2024 年度）