

令和3年5月27日

ウイルス感染が脳発達障害を起こす メカニズムの一端を解明

<研究成果のポイント>

- 今回、ウイルス感染が脳発達障害(自閉症や精神疾患等)を起こすメカニズムを解明する手掛かりとなる現象を発見しました。
- サイトメガロウイルス(CMV) の e1 遺伝子から作られる E1 蛋白の発現には、遺伝子上流の“スイッチ”である e1-プロモーターの活性化(スイッチ・オン)が重要です。発育期の脳神経細胞では、この活性化にプロモーター上流に存在する**神経細胞特異的エンハンサー**配列が必須であることを明らかにしました。
- 今回の成果は、ウイルスがどのようにして神経細胞に感染し神経精神障害を起こすのかについて具体的に解明する手掛かりを与え、その治療・診断・予防法の確立に貢献すると考えられます。

※本研究成果は、国際学術雑誌「Acta Neuropathologica Communications」に日本時間 2021 年 3 月 9 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学再生・感染病理学講座の小杉伊三夫准教授らの研究グループは、CMV が発育期の脳神経細胞に感染するメカニズムの一端を解明しました。胎児期の脳にウイルスが感染すると脳発達障害を起こすことがあります。その様なウイルスの中でも、CMV は最重要と考えられています。脳細胞の中でも神経細胞へのウイルス感染は、脳発達に大きな影響を及ぼすと推測されます。動物実験でマウス胎仔に CMV を感染させると、生まれて 1~2 週 (ヒト妊娠 19~24 週に相当) の脳では、神経細胞だけに CMV の感染が認められることは、本学筒井祥博名誉教授が初めて明らかにしました。その後研究グループは、脳形成期の幼若な状態から成熟に向かう神経細胞に CMV が感染し易いことを報告してきました。しかし、この特定の時期の神経細胞がどうして CMV の標的となるのかは謎のままでした。今回、CMV 感染で重要な役割を担うウイルス蛋白である CMV-E1 蛋白が、発育期の脳神経細胞で発現するのに必要なメカニズムを解明しました。

<研究の背景>

ヘルペスウイルス属の一種である CMV は、通常幼小児期に感染後、潜伏感染によって人体に終生寄生し、成人感染率が 80~90%に達するよく知られたウイルスです。CMV は健常者には何の恐れもありますが、免疫が未熟な胎児に感染すると難聴や脳発達障害を起こすことがあります。我が国では新生児の 300 人に 1 人に感染を認めますが、発達障害を起こすメカニズムの解明は進んでいません。

<研究手法・成果>

CMV の e1 遺伝子から作られる E1 蛋白は感染を維持するのに不可欠です。e1 遺伝子は、その上流の e1 プロモーター(e1-pro)が活性化することで発現します。今回は、マウス新生仔大脳の神経細胞と非神経細胞において、実際の CMV 感染時に e1 プロモーターの活性化がどのように異なるのかを検討しました。e1-pro には長さの短いもの(e1-pro-448)と長いもの(e1-pro-1373)を選定しました。これらプロモーターの活性化を可視化し時空間的に解析する為に、e1-pro 配列の下流に EGFP(緑色蛍光蛋白)遺伝子を繋げた e1-pro-EGFP 配列を作製しました。こ

の配列を CMV ゲノムに挿入し、組換え CMV(rMCMV)を作製しました(図 1)。これらのウイルスを生後 1 日のマウス新生仔大脳に感染させると、脳室周囲の非神経細胞では何れの e1-pro も活性化は感染後 7 日で最高になり 11 日には消失していました(図 2)。興味深いことに、観察期間を通じて大脳皮質と海馬の神経細胞では e1-pro-448 の活性化は全く生じませんでした。一方、感染 11 日後になると e1-pro-1373 の活性化は神経細胞のみ認められる様になります。以上の結果から、長い e1-pro-1373 の上流域に神経細胞におけるプロモーター活性化に必要な領域、即ち「**神経細胞特異的エンハンサー**」が存在すると考えられました。この結果は、CMV の発育期神経細胞への感染し易さを決定するウイルス側因子を初めて明らかにした点で意義深いと考えられます。

<今後の展開>

胎生期のウイルス感染と脳発達障害(自閉症や精神疾患等)との関連性については多くの報告があり、CMV も原因ウイルスの一つと推測されています。今回の成果は、ウイルス感染がどのようにして神経精神障害を起こすのかについて具体的に解明する手掛かりを与え、その治療・診断・予防法の確立に貢献すると考えられます。

<発表雑誌>

Acta Neuropathologica Communications (<https://doi.org/10.1186/s40478-021-01139-0>)

<論文タイトル>

Prolonged activation of cytomegalovirus early gene e1-promoter exclusively in neurons during infection of the developing cerebrum.

発育期の大脳神経細胞のサイトメガロウイルス感染に特異的なサイトメガロウイルス e1-プロモーターの持続的活性化

<著者>

Kosugi I, Arai Y, Baba S, Kawasaki H, Iwashita T, Tsutsui Y

小杉伊三夫 (本学再生・感染病理学講座), 新井義文 (豊橋市民病院病理診断科),
馬場聡 (本学医学部附属病院病理部), 河崎秀陽 (本学ナノスーツ開発研究部),
岩下寿秀 (本学再生・感染病理学講座), 筒井祥博 (本学名誉教授)

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学
医学部 再生・感染病理学講座
(〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
准教授 小杉 伊三夫
TEL: 053-435-2223
E-mail: kos180@hama-med.ac.jp

<参考図>

