

ヘルペスウイルスの分類

- ◆ **アルファヘルペスウイルス亜科**
 - ◆ イルトウイルス属 Iltovirus
 - ◆ マルディウイルス属 Mardivirus
 - ◆ スクーターウイルス属 Scutavirus
 - ◆ 単純ウイルス属 Simplexvirus
 - ◆ パリセロウイルス属 Varicellovirus
 - ◆ 属未割当
- ◆ ベータヘルペスウイルス亜科
- ◆ ガンマヘルペスウイルス亜科

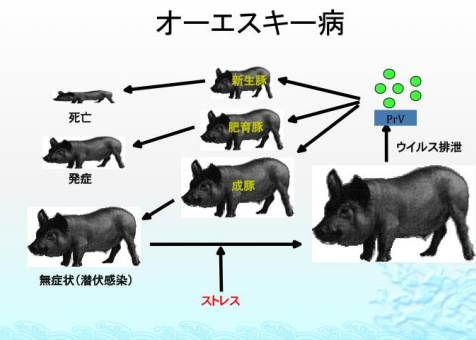
◆ **単純ウイルス属 Simplexvirus**
単純ヘルペスウイルス1型
 Human herpesvirus 1, Herpes simplex virus 1, HSV-1
単純ヘルペスウイルス2型
 Human herpesvirus 2, Herpes simplex virus 2, HSV-2
Bウイルス
 Macacine herpesvirus 1

◆ **パリセロウイルス属 Varicellovirus**
水痘帯状疱疹ウイルス
 Human herpesvirus 3
プタヘルペスウイルス1型
 Suid herpesvirus 1 (假性狂犬病ウイルス: オーエスキー病)

単純ヘルペスウイルス



◆ 図 16-2 単純ヘルペスウイルス感染

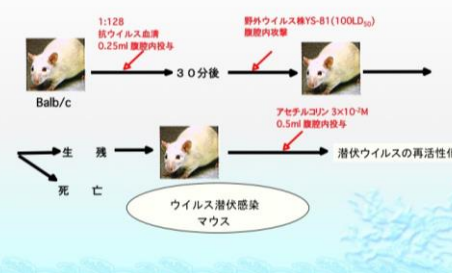



アルツハイマーにヘルペスが関係か、治療法の発見に期待

VZV: 初感染で水痘、回帰感染で帯状疱疹



オーエスキー病ウイルス潜伏感染マウス

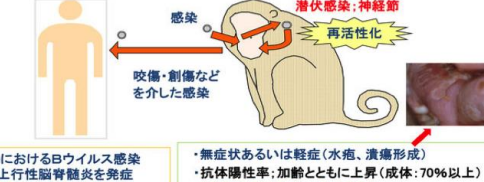
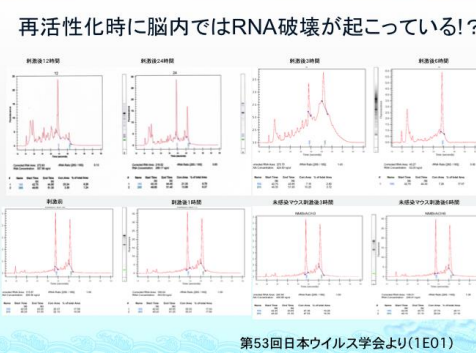


ヘルペスウイルス感染がアルツハイマー病を悪化！？

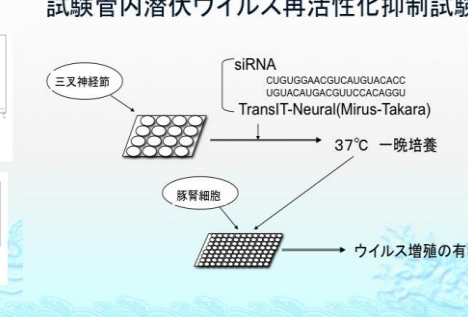
Establishment of an Alzheimer's disease model with latent herpesvirus infection using PS2 and Tg2576 double transgenic mice

Bウイルスの伝播

自然宿主: マカ科サル (アカゲザル、カンクイザルなど)
 感染経路: サル → サル; 接触感染 (交尾、咬傷など)、水平感染、垂直感染
 サル → ヒト; 接触感染 (咬傷、創傷、飛沫など) (ヒト → ヒト; 接触感染1症例のみ)

試験管内潜伏ウイルス再活性化抑制試験



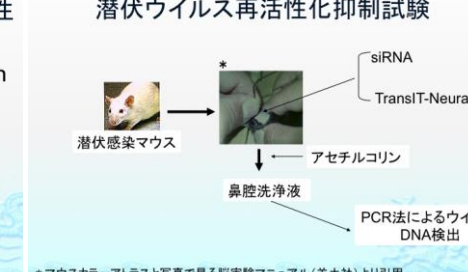
潜伏ウイルス再活性化抑制(試験管内)

siRNA	ウイルス出現率				
	マウス(%)	培養(%)	ウエル(%)	ウエル(%)	ウエル(%)
+	0	0	3	0	1
-	4	5	4	5	5
+	2	3	2	2	0
-	4	4	4	4	5

ヘルペスウイルスの持つRNA分解酵素活性

- ◆ UL41遺伝子産物=Virion host shutoff protein
- ◆ 細胞内mRNA崩壊により宿主蛋白合成を阻害
- ◆ αヘルペスウイルス内で広く保存

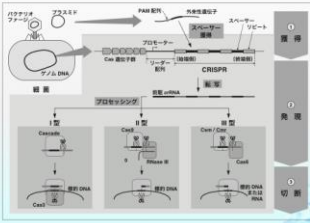
siRNA脳室内投与による潜伏ウイルス再活性化抑制試験



潜伏ウイルス再活性化抑制(マウス)

刺激後日数	-1	0	1	2	3
対照	陽性	ND	0	1	0
siRNA(0.75ug)	陽性	ND	ND	1	ND
siRNA(1.5ug)	陽性	ND	0	0	0
陰性	ND	2	5	4	3

CRISPRの構造と獲得免疫機構



真田ら, 化学と生物 Vol.51, No.7, 2013, 29-31

pGuide-it-ZsGreen1-YS vhs

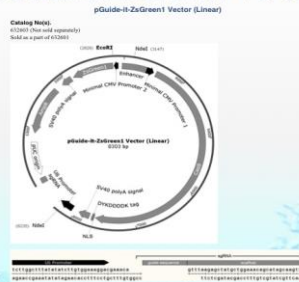


図1

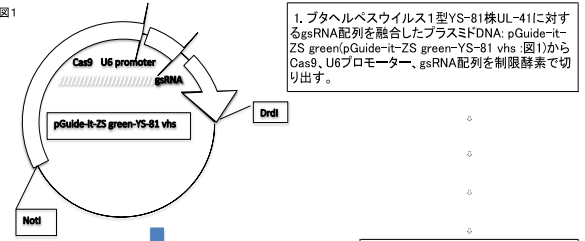
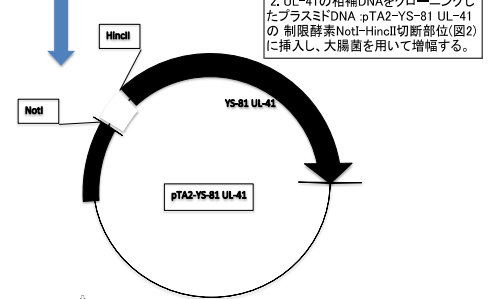


図2



3. 2. で得たプラスミドをブタ腎株化細胞にプタヘルペスウイルスDNAと共に遺伝子導入し、相同組換えにより組換えウイルス粒子を複製する(図3)。

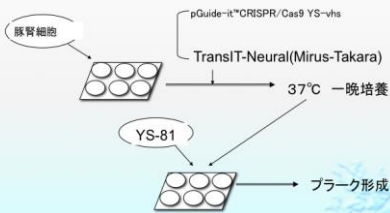
図3



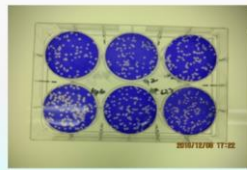
4. 3. の組換えウイルスをブタ腎株化細胞に接種することによってウイルス粒子を増殖させる。

5. 複製したウイルスをマウスに感染させ、病原性、抗原性、潜伏感染野外株に対する再活性化阻止能を検討する。

試験管内ウイルス抑制試験

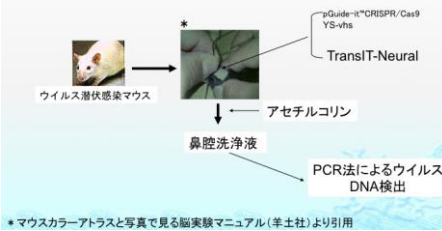


プラークアッセイに対する効果



	YS-vhs	対照
	80	146
	92	114
	102	127
平均	91.33	129
標準偏差	8.99	13.14
有意差		0.028

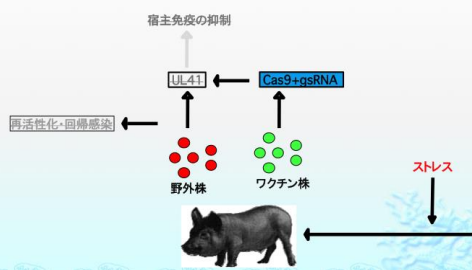
pGuide-it™CRISPR/Cas9 YS-vhs脳室内投与による潜伏ウイルス再活性化抑制試験



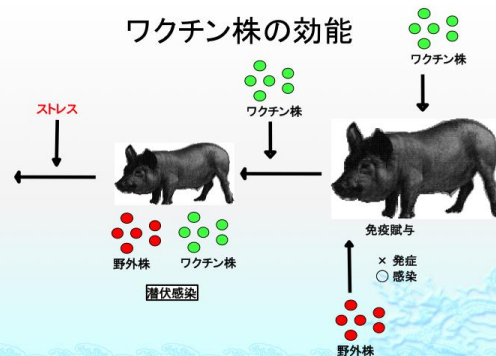
潜伏ウイルス再活性化におけるpGuide-it™CRISPR/Cas9 YSvhs脳内接種の影響

	ウイルス検出			総計		χ ²
	1日目	2日目	3日目	陽性数	陰性数	
プラスミド投与群	0	0	0	0	15	0.005613
非投与群	3	0	2	5	7	
Mock	0	0	0	0	12	

ワクチン株の効能



ワクチン株の効能



新技術の特徴・従来技術との比較

- ヘルペスウイルス初感染による症状緩和だけでなく、潜伏ウイルスの再活性化を抑制し、再起感染症や感染拡大を防ぐ
- 潜伏ウイルスの再活性化に伴って増悪すると考えられるアルツハイマー病などの発症抑制

実用化に向けた課題

増殖性を維持した遺伝子組換えウイルスの使用を伴うので、研究実施には組換え実験における文部科学大臣の確認が必要となる。

また、国内での実用化には法改正を伴うかも知れない。まずは海外での実用化が先行することになると思われる。

想定される用途

- ブタ・オーエスキー病ワクチンの改良
- サル・Bウイルスに対する新規ワクチン
- ヒト・単純ヘルペスに対する新規ワクチン
- 水痘・帯状疱疹ワクチンの改良
- アルツハイマー病発症抑制を目的とした抗ヘルペスワクチン

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称: αヘルペスウイルス感染を処置する方法及び医薬組成物
- 出願人: 学校法人福岡大学
- 発明者: 田中 聖一
- 出願日: 2018年2月6日
- 出願番号: 特願 2018-019505