

ヒトサイトメガロウイルス弱毒ワクチン株の作成 -ヒトサイトメガロウイルス独自の転写制御機構を解明することで、 ヒトの体内では増殖しない安全なワクチンを作成する。-

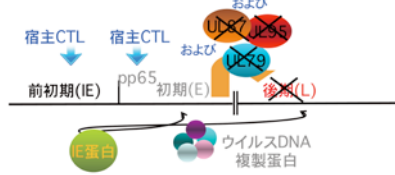
ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) は通常幼児期に不顕性に感染し、その後終生潜伏感染し、健常者では特に問題にはなりません。しかし、癌の化学療法やHIV感染、臓器及び造血幹（骨髄）細胞移植後等でヒトの免疫能が著明に低下すると、体内に潜伏感染していたHCMVが再活性化して肺炎、骨髄抑制等の重篤な合併症を引き起こすことが大きな問題であり、その解決が求められています。一方、わが国の妊婦のHCMV抗体保有率は毎年1.1%ずつ低下し、初感染が妊婦に起こり胎児に発育不全、難聴等のいわゆるTORCH症候群を引き起こし、さらに原因不明の難聴の中にはHCMV感染症がその原因である場合が20%程度存在することが、聾学校でのレトロスペクティブな調査などからわかってきました。

しかし、HCMVはヘルペスウイルス属の中でも他のヘルペスウイルスと異なり、ヒトの体内での潜伏感染部位すら明確になっておらず、*in vitro*での増殖速度が遅いことも相まって（感染実験に時間がかかる！）、ウイルス増殖の分子基盤には依然、多くの不明な点があります。しかし、1999年、KoszinowskiらのグループによってHCMVウイルスゲノムの全長がBAC (bacterial artificial chromosome)にクローニングされ、私達（愛知県がんセンター研）は米国アイオワ大学医学部のStinskiとともに大腸菌の中でHCMV BAC DNAに高効率に任意の部位に任意の変異をいれることができる相同組換えの方法を独自に開発したことで、これまで多大な時間を要した組換えウイルスの作成が素早くかつ正確に行なえるようになり、HCMVの研究が飛躍的に進展しました¹⁻¹⁰。

現在、当教室ではHCMVの構造蛋白をコードする後期遺伝子のウイルスDNA複製依存的な転写制御機構の分子実体を明らかにすることを最大の課題としており、後期遺伝子発現に必須のウイルス遺伝子にエピトープタグを挿入した組換えHCMVを用いて、それらと相互作用するウイルス、および宿主の蛋白を網羅的に同定しようとしています。

宿主の細胞性免疫は誘導するけれども、体内では増殖しない「日本発」の安全なHCMVワクチンを作成することを目標としています。私達はHCMVの制圧に向けて共に歩んで下さる方々を強く求めています。

UL79, 87, および95欠損組換えウイルスは細胞性免疫を誘導しうる



しかし、野生型HFF細胞では増殖できないので、ヒトの体内でも同様に、免疫は誘導するけれども増殖できない安全なdisc (disabled infectious single cycle) ワクチンである。

Disc (disabled infectious single cycle)ワクチン

生ワクチン	Discワクチン	不活化ワクチン
体内で増殖するため 安全性が低い	体内では増殖せず、 安全性が高い 免疫不全で使用可能	体内で増殖せず、 安全性が高い 免疫不全で使用可能
宿主免疫の 誘導効率が高い	宿主免疫の 誘導効率が高い	宿主免疫の 誘導効率が弱い

参考文献

1. Isomura H et al., *J. Virol.*, 77: 3602-3614, 2003.
2. Isomura H et al., *J. Virol.*, 78: 12788-12799, 2004.
3. Isomura H et al., *J. Virol.*, 79: 9597-9607, 2005.
4. Isomura H et al., *J. Virol.*, 81: 6241-6247, 2007
5. Isomura H et al., *J. Virol.*, 82: 849-858, 2008
6. Isomura H et al., *J. Virol.*, 82: 1638-1646, 2008
7. Stinski M.F. and Isomura H., *Med. Microbiol. Immunol.*, 197: 223-231, 2008 (review)
8. Lasmit P et. al., *J. Virol.*, 83: 8893-8904, 2009
9. Isomura H et al., *PLoS One*, 5: e11901, 2010
10. Isomura H et al., *J. Virol.*, 85: 629-6644, 2011

連絡先：分子予防医学

磯村寛樹

TEL: 027-220-8000

e-mail: hisomura@gunma-u.ac.jp