

の程度はERAに比べ低かった(図8)。

さらに同様に、培養上清中のI型インターフェロンの産生量を測定した。図9はいずれも24時間後の培養上清中のIFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ の産生量であるが、TNF- $\alpha$ の産生の場合と同様に、ERA接種のほうがCVS接種に比べより強くI型インターフェロンの産生を促し、それはmoi依存性であった。

#### D. 考察

RVの強毒株と弱毒株における免疫反応の違いは、以前よりマウスまたは神経細胞を使った実験で報告がなされているが、ウイルスに暴露され感染が成立した直後、初期に応答すると考えられている樹状細胞に対する反応性についての検討はこれまでに報告はない。近年HIVやデングウイルスが樹状細胞のDC-SIGNなどの表面分子を介して感染し、DCの中で複製・増殖が起こることが報告されており、HIVに関しては、一度樹状細胞に感染する事により、細胞指向性がより強く決定されCD4+T細胞に感染しやすくなるという報告もある。これらのことから、ウイルス感染に際して樹状細胞の反応性の検討を行うことはその後の感染の広がりや宿主免疫応答を決定づける上で重要であると考えられる。よって今回我々はRVが体内に侵入した際、早期にどのような免疫反応が誘導されているのかを予測するのを目的に、マウス樹状細胞を用い *in vitro*

でその反応性の検討を行った。

今回の検討でRV接種72時間後、ERAを接種した細胞とCVSを接種した細胞には、明らかな形態の変化(樹状化、細胞の固着性の増加)の違いが認められた。間接蛍光抗体法とFACSscanを用いて細胞を染色して観察すると、RV N蛋白がごくわずかにERA接種の場合にのみ検出された。しかしRV G蛋白は確認されなかった。さらに培養上清中には感染性を有するウイルス粒子の産生は全く認められなかった。これらのことより、ERAはJAWSII細胞に接種すると、mRNAの合成からウイルス蛋白の合成が一時的に進行するが、それはN蛋白の発現にとどまり、その後のウイルス構成蛋白の合成から、ウイルスゲノムの複製、さらにはprogeny virusの産生までにはいたらず、abortive infectionの感染様式をとっていると考えられた。しかしERAを接種したJAWSII細胞の培養上清中には高い濃度のTNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ およびIFN- $\beta$ が検出された。またウイルスを接種した後のJAWSII細胞表面分子の観察では、上記の結果を裏付けるように、ERA株はJAWSII細胞を強力に刺激し、これによりMHC class I分子の発現増強と、MHC class II分子の発現が若干ながらも増強されたことは、ERA株が骨髄系樹状細胞をより効果的に賦活し、以後の獲得免疫応答への橋渡しをしていることが推察された。一方CVSを接種した場合は、細胞内でのウイルスmRNAの合成もN蛋白の発現も検出できず、まったく感染

が進行していなかった。

これらの結果より、RV は樹状細胞に接種しても細胞内で積極的な「感染」はほとんど起こらず、飲作用または食食によって樹状細胞内に侵入し、ウイルスの株によっては(ERA などの弱毒株の場合) 1 段階増殖のみ起こして、不稔感染に終わる可能性が示唆された。しかし、その際に強力なサイトカインの誘導は認められ、このことがその後の獲得免疫応答に引き継がれることが十分に予想される。さらにウイルス粒子が JAWSII 細胞に貪食されることにより、おそらくは TLR などを介したサイトカイン産生の経路が活性化されるものと考えられる。しかしながらその応答性はウイルスの株によって異なっており ERA の方が樹状細胞をより強力に賦活化していると考えられた。これらのウイルス側からのメカニズムを今後解析していく予定である。

#### E. 結論

ERA と CVS の樹状細胞に対する反応性は大きく異なる事が明らかになった。樹状細胞はウイルスの末梢感染において重要な役割を持っている事が推測できることより、この反応性の違いは、致死的病態を誘導する強毒株と、致死的病原性の減衰した弱毒株の病態形成機序を解明するヒントに成り得ると考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Otsu S., K. Gotoh, T. Yamashiro, J. Yamagata, K. Shin, T. Fujioka, A. Nishizono : Transfer of Antigen-Pulsed Dendritic Cells Induces Specific T-Cell Proliferation and a Therapeutic Effect against Long-Term *Helicobacter pylori* Infection in Mice. *Infection and Immunity* 74(2), 984-993, 2006
- 2) Minoura-Etoh J., K. Gotoh, R. Sato, M. Ogata, N. Kaku, T. Fujioka, A. Nishizono: *Helicobacter pylori* associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *Journal of Medical Microbiology* 55, 905-911. 2006
- 3) Pakamat K., Y. Shoji, S. Ubol, C. Mitmoonpitak, H. Wilde, A. Nishizono, I. Kurane, K. Morimoto : Genetic analysis of dog rabies viruses circulating in Bangkok. *Infection Genetics and Evolution* 6, 235-240, 2006
- 4) Yamagata J, Ahmed K, Pakamat K. Y. Mannen K, Xuyen D. K, Loi H. H,

Dung N.V, A. Nishizono, : Molecular epidemiology of rabies in Vietnam. Microbiology and Immunology (in submission)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 図表説明

### 図1 JAWSII の形態(400x)と細胞表面マーカー

一部はフラスコ底面に固着し polygonal な形態を呈し、一部は浮遊している。細胞表面に表出されるマーカーは CD11b, CD11c 陽性、CD8a 陰性を示す。

### 図2 CVS 接種後 72 時間の JAWSII(A) と ERA 接種 72 時間後の JAWSII(B)

ERA を接種した JAWSII 細胞はより強い樹状化とフラスコ底面への固着化をしめす。

### 図3 CVS, ERA 接種後の JAWSII 細胞内 N 蛋白の発現

RV を moi=5 で JAWSII に感染、72 時間後細胞を固定、浸透処理後に抗 N モノクローナル抗体にて染色、FACScan にて計測。

### 図4 CVS, ERA 接種後の JAWSII 細胞内 N 蛋白の発現

RV を moi=5 で JAWSII に接種、72 時間後細胞を固定、浸透処理後に抗 N モノクローナル抗体にて染色、共焦点レーザー顕微鏡にて観察。CVA (A), ERA (B)、枠内は N 蛋白陽性細胞の拡大像(x400)

### 図5 ERA, CVS 接種後の JAWSII 細胞のウイルス特異的 mRNA の確認

N gene 特異的プライマー(A)と oligo (dT)プライマーを用いて逆転写後、RV N

遺伝子領域の 660 塩基長を PCR にて増幅、48 時間後(lane 2, 5, 9, 12), 72 時間後(lane 3, 6, 10, 13), 120 時間後(lane 4, 7, 11, 14)。Lane 1, 8 は細胞のみのコントロール。ERA 接種 JAWSII 細胞ではウイルス特異的 mRNA が検出されたが、CVS 接種 JAWSII 細胞では検出されない。

### 図6 CVS, ERA 接種後の JAWSII 培養上清中のウイルス量の経時的推移

RV を moi=5 で JAWSII に感染後、経時的に培養上清を採取し、MNA 細胞を用いて感染価を定量。

### 図7 CVS, ERA 接種後の JAWSII 細胞表面分子の検出

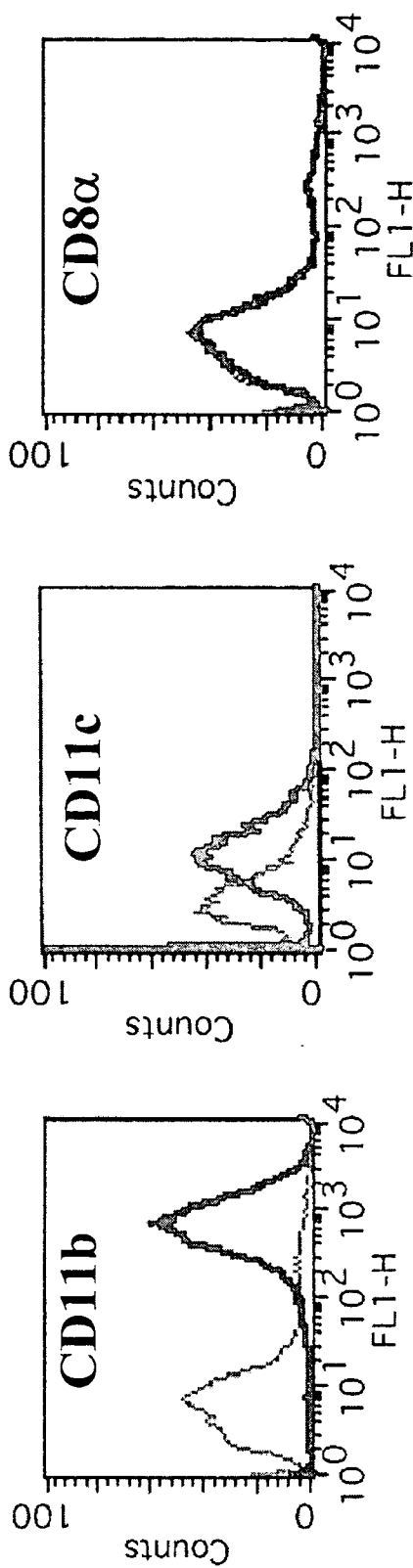
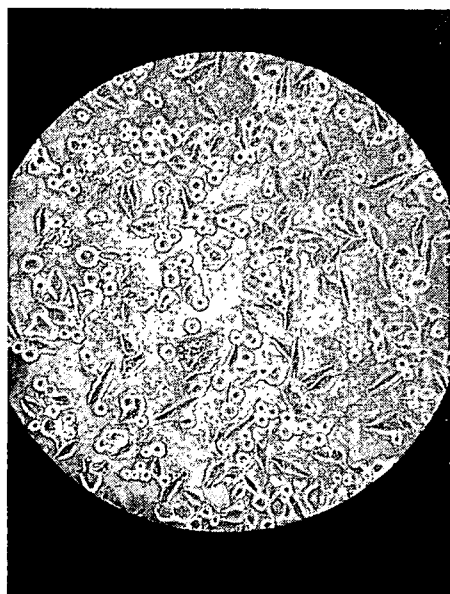
RV を moi=5 で JAWSII に感染、72 時間後細胞を固定し MHC-class I, class II, CD40, CCR7 で染色、FACScan にて計測。

### 図8 CVS, ERA 接種後の JAWSII 培養上清中の TNF- $\alpha$ 産生量 (pg/ml)

RV を moi=10, 5, 1 で JAWSII に感染、24, 72 時間後培養上清中の TNF- $\alpha$  量を ELISA にて測定。

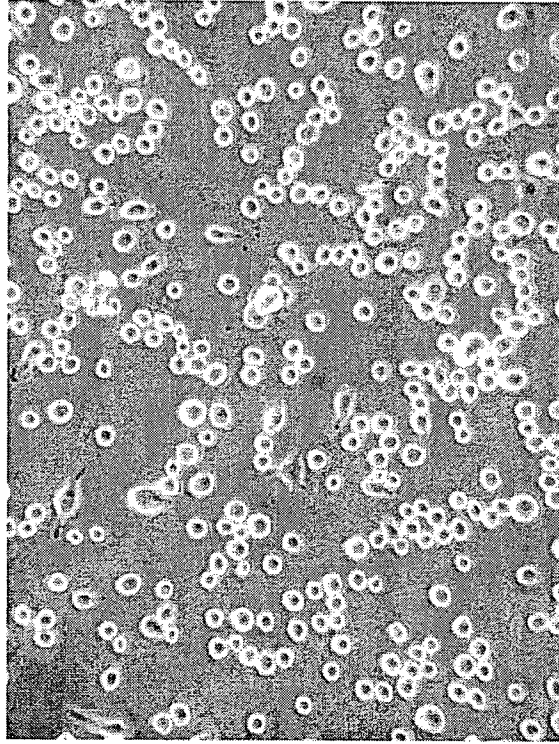
### 図9 CVS, ERA 接種後の JAWSII 培養上清中の IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ 産生量 (pg/ml)

RV を moi=10, 5, 1 で JAWSII に接種、24 時間後培養上清中の IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  量を ELISA にて測定。



**図1 JAWSIIの形態 (400x) と細胞表面マーカー**  
 一部はプラスチック底面に固着しpolygonalな形態を呈し、一部は浮遊している。細胞表面に表出されるマーカーはCD11b, CD11c陽性、CD8α陰性を示す。

(A)

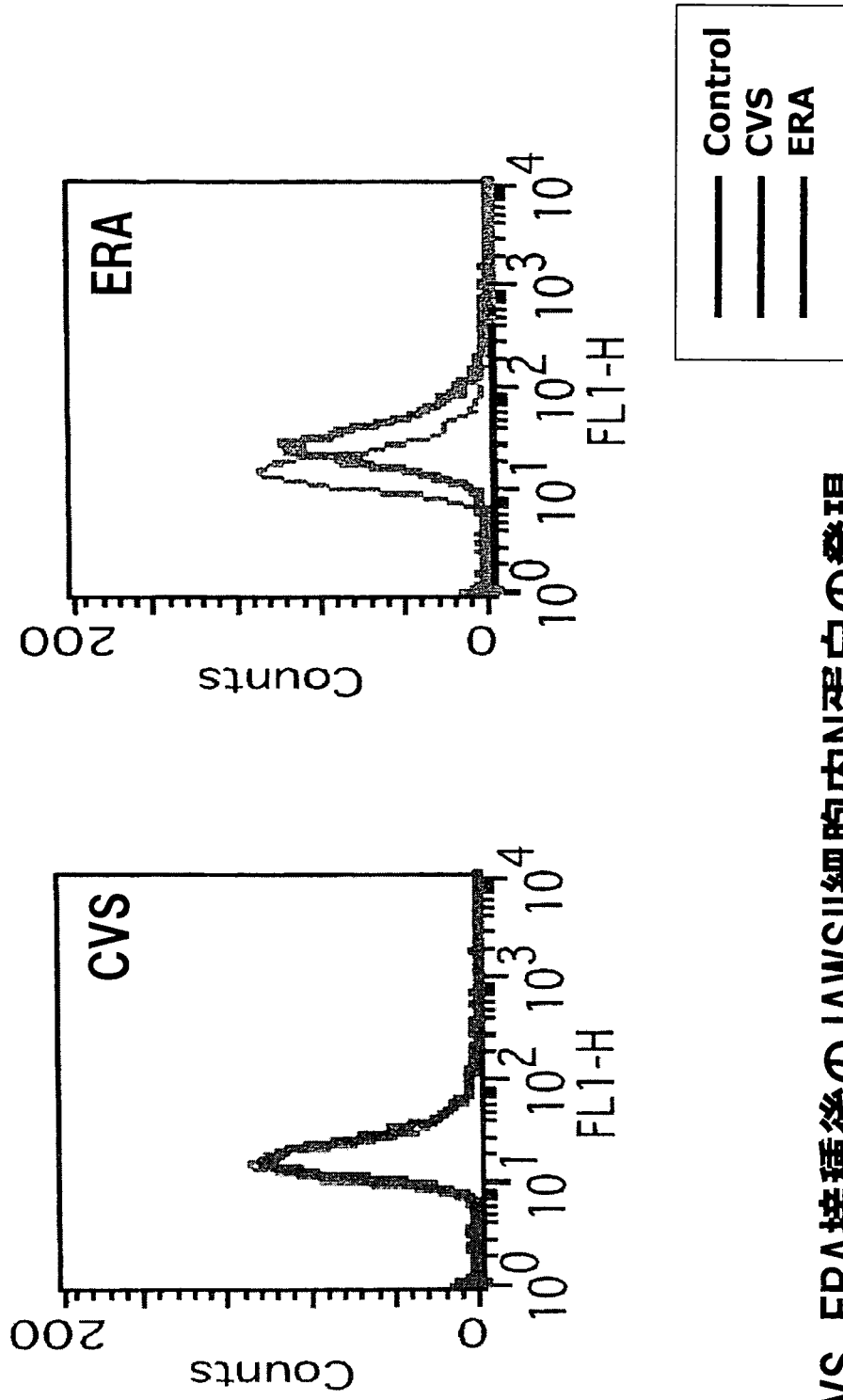


(B)



**図2 CVS 接種後72時間のJAWSII (A)とERA接種72時間後のJAWSII (B)**

ERAを接種したJAWSII細胞はより強い樹状化とガラスコ底面への固着化をしめす

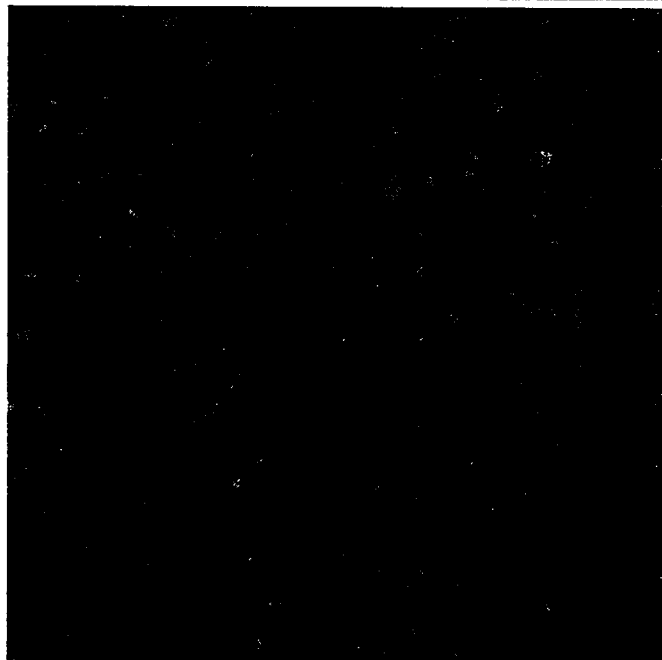


**図3 CVS, ERA接種後のJAWSII細胞内N蛋白の発現**

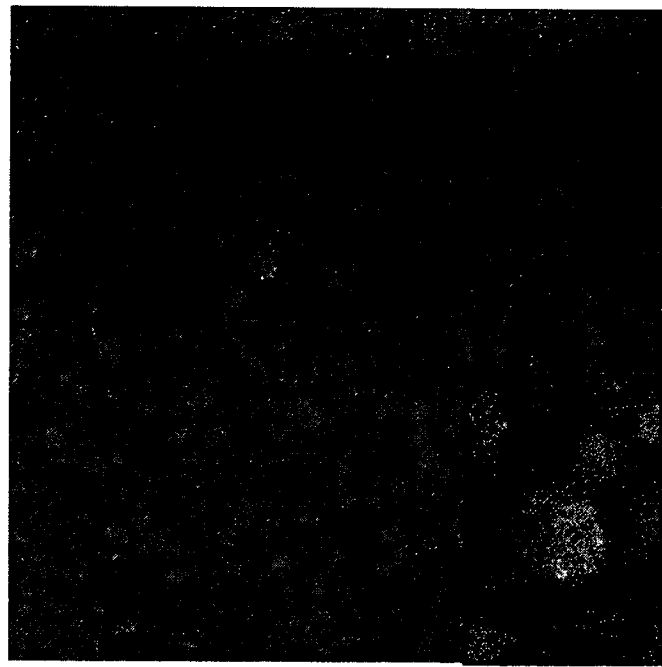
RVをmoi=5でJAWSIIに感染、72時間後細胞を固定、浸透処理後に抗Nモノクローナル

抗体にて染色、FACScanにて計測。

(A)



(B)



#### 図4 CVS, ERA接種後のJAWSII細胞内N蛋白の発現

RVをmoi=5でJAWSIIに接種、72時間後細胞を固定、浸透処理後に抗Nモノクローナル

抗体にて染色、共焦点レーザー顕微鏡にて観察。CVA (A), ERA (B)、枠内はN蛋白陽性細胞の拡大像 (x400)



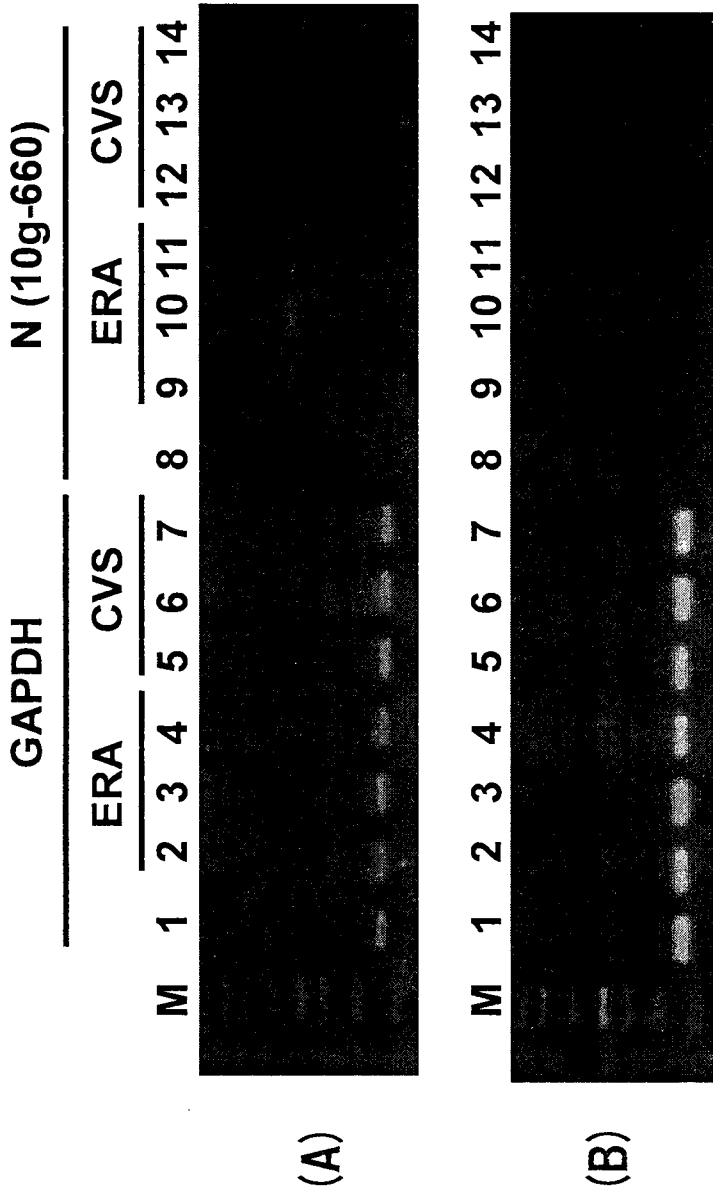
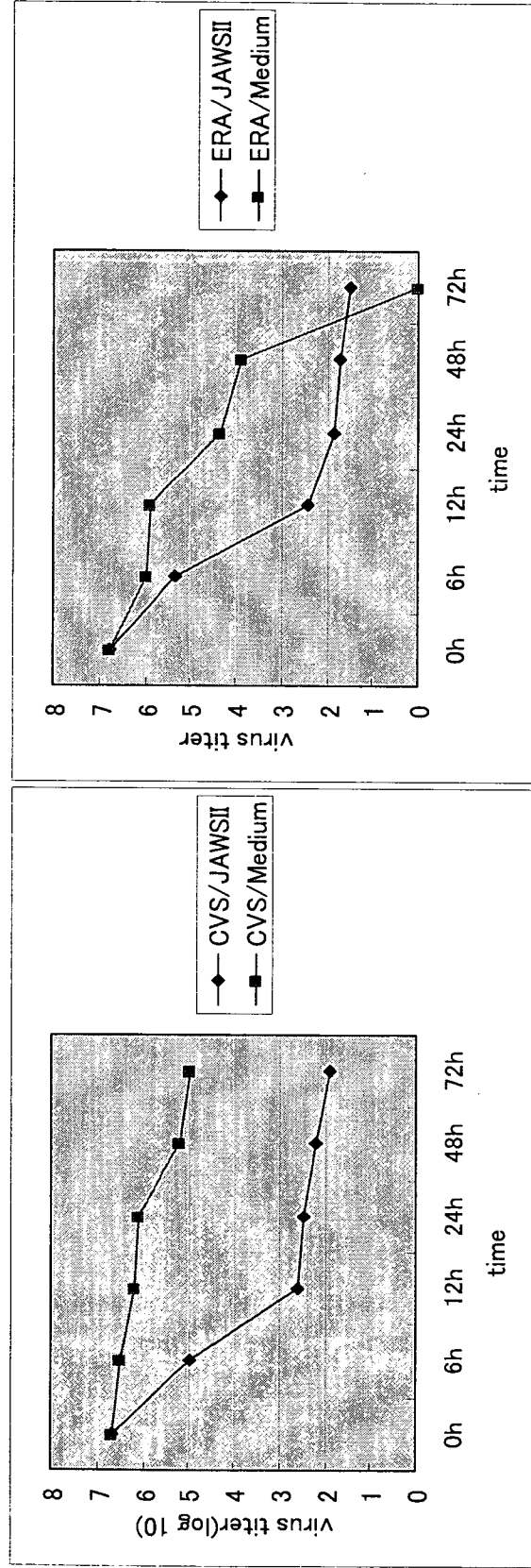


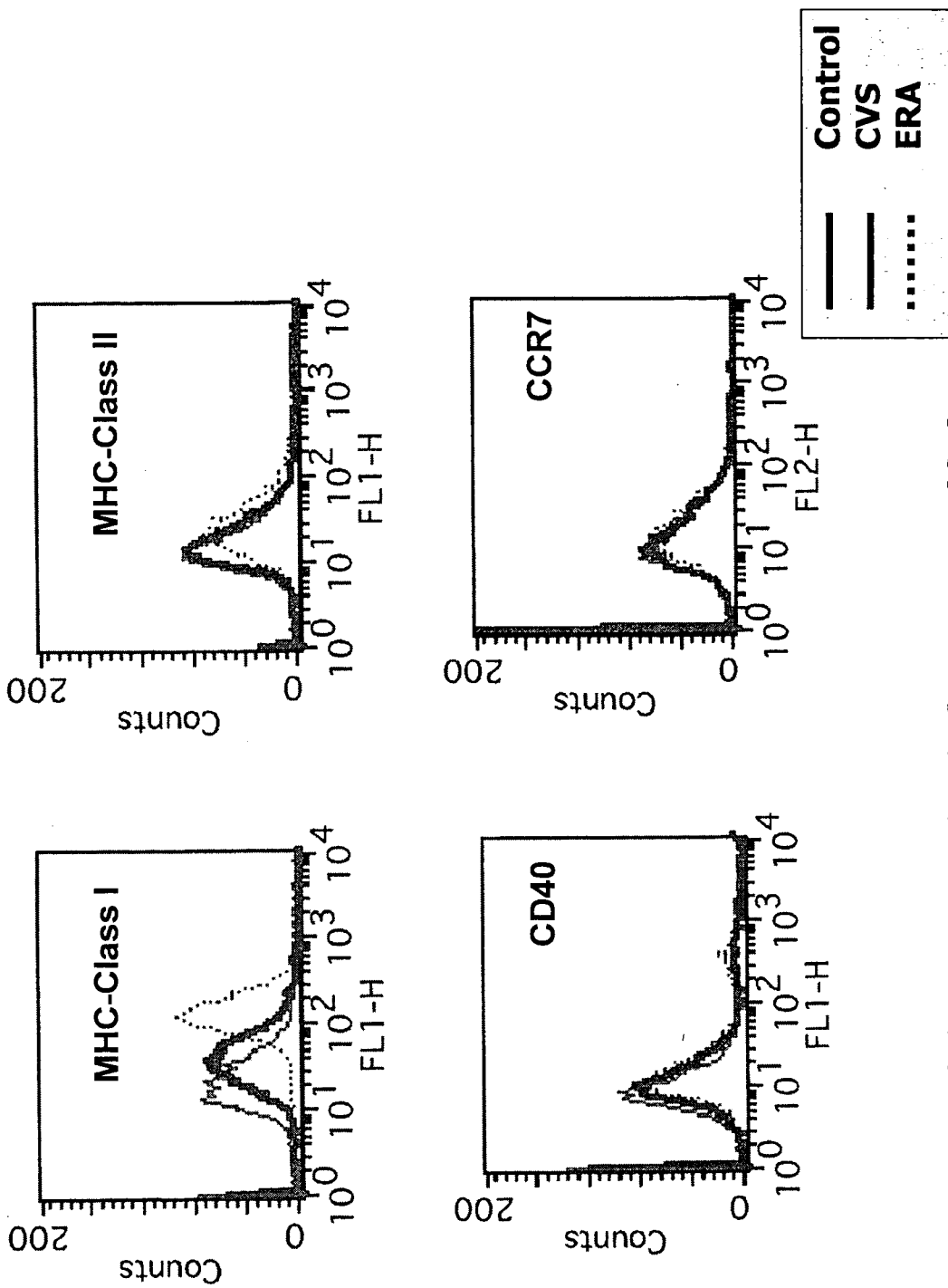
図5 ERA, CVS 接種後のJAWSII細胞のウイルス特異的mRNAの確認

N gene特異的プライマー (A) と oligo (dT) プライマーを用いて逆転写後、RV N遺伝子領域の660塩基長をPCRにて増幅、48時間後 (lane 2, 5, 9, 12), 72時間後 (lane 3, 6, 10, 13), 120時間後 (lane 4, 7, 11, 14)。Lane 1, 8は細胞のみのコントロール。ERA接種 JAWSII細胞ではウイルス特異的mRNAが検出されたが、CVS接種JAWSII細胞では検出されない。

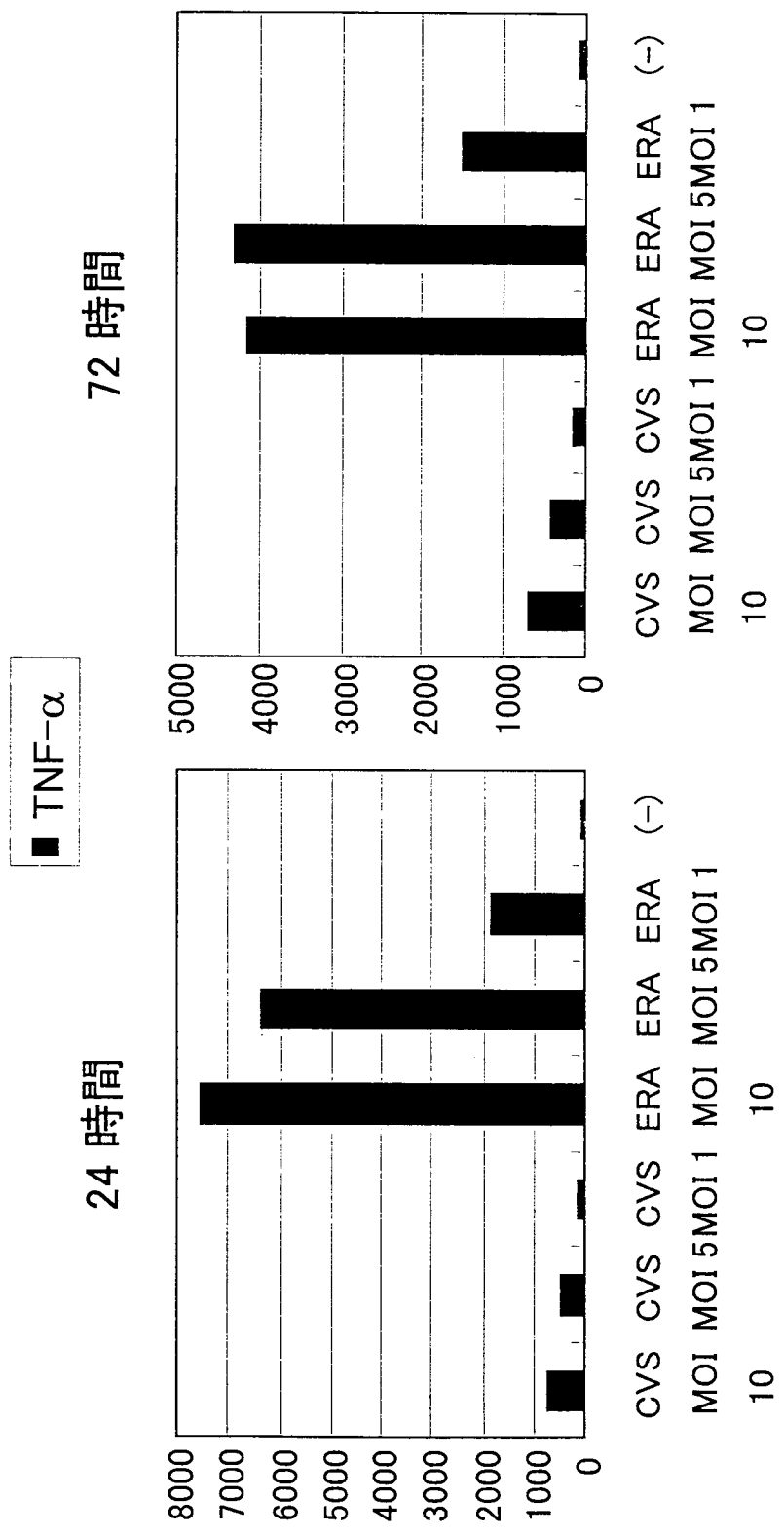


**図6 CVS, ERA 接種後のJAWSII培養上清中のウイルス量の経時的推移**

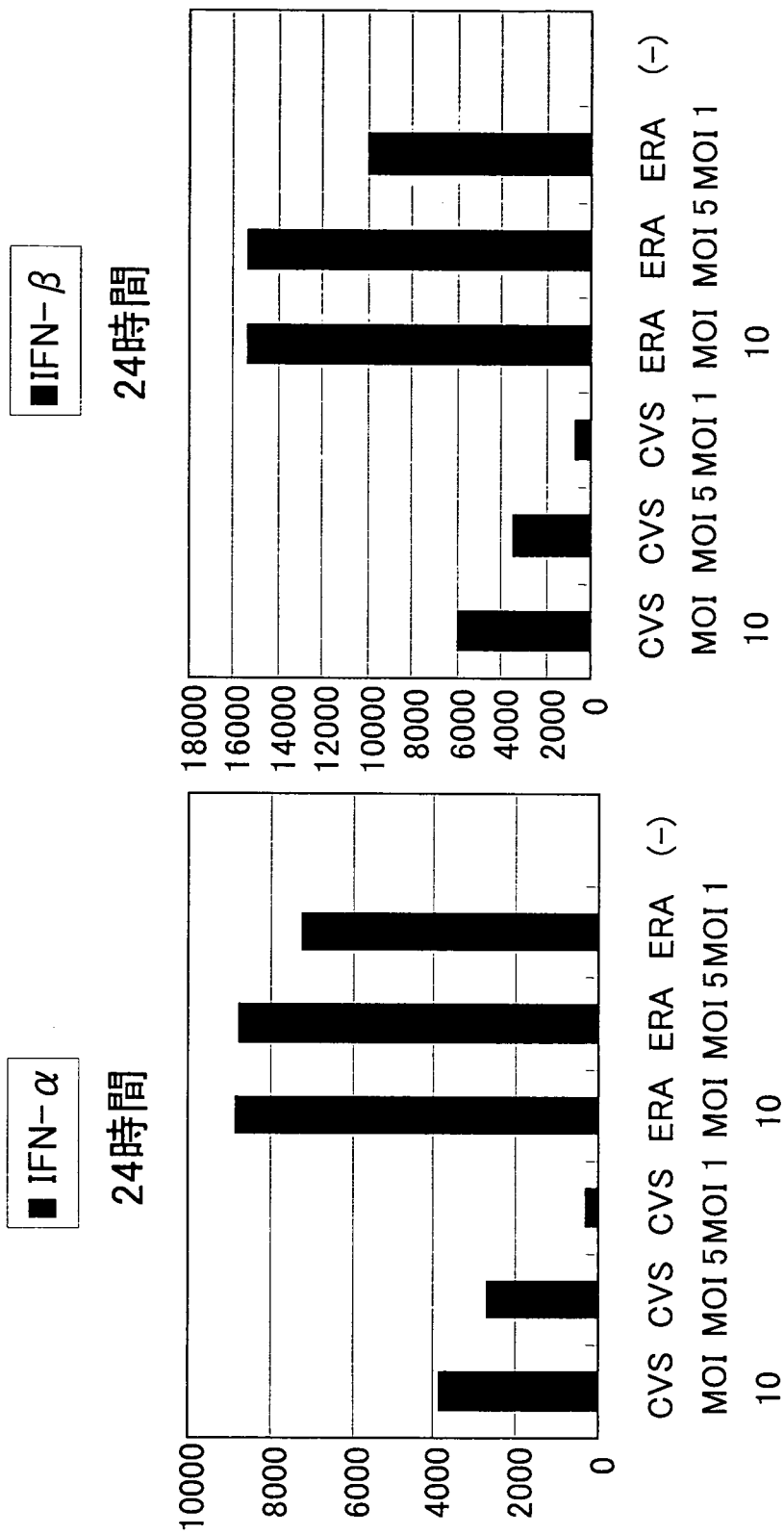
RVをmoi=5でJAWSIIに感染後、経時的に培養上清を採取しMNA細胞を用いて感染価を定量



**図7 CVS, ERA 接種後のJAWSII細胞表面分子の検出**  
 RVをmoi=5でJAWSIIに感染、72時間後細胞を固定しMHC-class I, class II, CD40, CCR7  
 で染色、FACScanにて計測。



**図8 CVS, ERA 接種後のJAWSII培養上清中のTNF-α産生量 (pg/ml)**  
 RVをmoi=10, 5, 1でJAWSIIに感染、24, 72時間後培養上清中のTNF-α量をELISAにて測定



**図9 CVS, ERA 接種後のJAWSII培養上清中のIFN-α, IFN-β産生量 (pg/ml)**  
 RVをmoi=10, 5, 1でJAWSIIに接種、24時間後培養上清中のIFN-α, IFN-β量をELISAにて測定

## RSV 感染による病原性発現の機序のウイルス因子、宿主因子の検討

### （ワクチン開発のための基礎的研究）

分担研究者：錫谷 達夫（福島県立医科大学 微生物学講座）

協力研究者：橋本 浩一（福島県立医科大学 微生物学講座）

#### 研究要旨

Respiratory Syncytial ウイルス(RSV)はパラミクソウイルス科ニューモウイルス属のウイルスで乳幼児における下気道炎による急性呼吸不全の病因の1つである。1歳までに80%、3歳までに100%の児が感染し、ハイリスクの児のみではなく、健常児でも一部の児では入院加療が必要となる。また、RSV感染は臓器移植医療における成功率、慢性呼吸器疾患患者、年輩者の感染性急性呼吸不全の予後にも深く関連している。ハイリスク児への抗RSVモノクローナル抗体投与によるRSV感染予防効果の有効性が認められているが、現在まで有用な薬剤、ワクチンは未だ開発されておらず、RSV特有の感染病理が更に解明が必要である。本研究ではRSV感染による病原性発現の機序についてウイルス因子、宿主因子の両方の側面から検討した。ウイルス因子として「RSV感染によるSOCS遺伝子発現の誘導による、RSウイルスのインターフェロン活性からの回避機構」と、宿主側の因子として「PGI<sub>2</sub>合成酵素の遺伝子多型とRSV感染重症化との関連」について明らかにした。

#### A. 研究目的

パラミクソウイルス科ニューモウイルス属のRespiratory Syncytial ウイルス(RSV)は乳幼児における下気道炎による急性呼吸不全の病因の1つである。1歳までに80%、3歳までに100%の児がRSVに感染し、先天性呼吸器疾患、循環器疾患、低出生体重児などのハイリスクの児のみではなく、健常児でも一部の児では入院加療が必要となる。また、RSV感染は臓器移植医療における成功率、慢性呼吸器疾患患者、年輩者の感染性急性呼吸不全の予後にも深く関連している。WHOの2003年の死亡率の推計では、RSV感染による死亡

は、感染症においてヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス/C型肝炎ウイルス、麻疹ウイルスに次ぐ4番目である。1960年代、米国にてホルマリン不活化RSVワクチンによる治験が施行され、結果はRSV初感染時の入院率が接種群で80%（2児死亡）、非接種群で2%と散々たるものであった。その後の研究で、RSVのエンベロープ蛋白のG蛋白によるTH<sub>2</sub>型への免疫誘導が、ホルマリン不活化RSVワクチン接種後の病態に深く関与し、ごく最近、ホルマリン処理により生成されるカルボニル化蛋白がTH<sub>2</sub>型へ免疫誘導することが明らかにされた。ハイリスク児への抗RSVモノクロ

ーナル抗体投与によるRSV感染予防効果の有効性が認められているが、現在まで有用な薬剤、ワクチンは未だ開発されておらず、RSV特有の感染病理が更に解明されなければならない。従って、本研究ではRSV感染による病原性発現の機序についてウイルス因子、宿主因子の両方の側面から検討した。

## B. 研究結果のまとめ

### 1. RS ウイルスのインターフェロン活性からの回避機構

これまでウイルスがいかにヒトの免疫系から回避し、発症を引き起こすかが研究されてきた。JAK/STAT系はインターフェロン(IFN)およびサイトカインの細胞内シグナル伝達系で中心的な役割を担っているが、RSVでは感染後、ウイルス遺伝子がコードする非構造蛋白が、細胞のJAK/STAT系におけるSTAT1、STAT2のリン酸化を阻害し、IFN- $\alpha/\beta$ の誘導を抑制し、最終的に感染初期の非特異的抗ウイルス作用から逃れることが明らかになっている。近年、ウイルスによるJAK/STAT系の抑制機構だけではなく、宿主側のJAK/STAT系の抑制機構としてSOCS (suppressor of cytokine signaling)ファミリーが発見され、さらにC型肝炎ウイルス、エンテロウイルス、ヘルペスウイルス1型のウイルス自身によるSOCS遺伝子発現誘導の報告がある。本研究ではRSウイルスのインターフェロン活性からの回避機構において、ウイルスのSOCS遺伝子発現誘導に着目し検討した。

ヒト咽頭癌細胞株のHEp-2細胞にRSVを感染価(moi)3で感染させ、感染24時間後までの感染細胞における、SOCS遺伝子の発現について、SOCS1-7、CISの計8種の遺伝子についてリアルタイムPCRで検討した(図1)。生ウイルスと同時に紫外線不活化ウイルスについても同様にして検討した。SOCS1、SOCS3、CIS遺伝子は感染数時間以内にピー

クを伴って誘導され、ピーク時の発現は感染時に比べそれぞれ、9.6倍、13.8倍、7.3倍増加していた( $p<0.01$ )。他のSOCS遺伝子の発現においては、感染細胞と非感染細胞において優位な差は認められなかった。また、紫外線不活化ウイルスを用いた検討でも、感染後優位な変化は認められなかった。本研究より、RSV感染が宿主側のJAK/STAT系の抑制機構分子SOCSファミリーのSOCS1、SOCS3、CISを誘導し、IFNからの抗ウイルス作用から回避することが推察された。

### 2. PGI<sub>2</sub>合成酵素の遺伝子多型とRSV感染重症化との関連

現在まで、宿主因子として宿主の遺伝子多型が検討され、免疫グロブリンG2重鎖、肺サーファクタントA(SP-A)、SP-D、IL-4、IL-4受容体、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 1などについて、それぞれの遺伝子多型とRSV重症化との関連が報告されている。最近、我々はProstaglandin I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)のRSV感染症における症状軽減効果をRSV感染マウスモデルで明らかにした(Hashimoto K et al. J Virol. 78(19): 10303-9, 2004.)。アラキドン代謝物の1つであるPGI<sub>2</sub>は中途産生物のPGH<sub>2</sub>から合成酵素(PGIS)により合成される。PGISは生体内では多くの臓器で発現がみられ、PGI<sub>2</sub>は血管内皮細胞がおもな産生場所で、そのG蛋白結合型受容体に結合し細胞内のc-AMP濃度を上昇させ、血小板凝集抑制、血管平滑筋の弛緩、血管内皮細胞の保護、抗炎症作用に関与している。PGIS遺伝子のプロモーター領域には転写因子が結合する、9塩基(CCAGCCCCG)の繰り返し配列(VNTR: Variable Number of Tandem Repeats)が存在し、VNTRには3回~7回の遺伝子多型がある。VNTRの数が多いほどPGI<sub>2</sub>合成酵素の活性が高く、VNTRの数と高血圧、脳梗塞、そして大腸癌の発症についての関連を示唆する論文がある。従って、

「健康乳幼児、各個人による RSV 重篤化の違いは、PGI<sub>2</sub> 合成酵素プロモーター領域における、転写因子結合塩基配列の繰り返し回数 (VNTR) の遺伝子多型による。」と仮説をたてた。PGIS の遺伝多型と重症化について、既往歴がなく、RSV 感染症に伴う下気道炎で入院した月齢 0~12 ヶ月の乳幼児 81 人と健康成人 98 人の VNTR を解析した。また、体内での PGI<sub>2</sub> 産生を検討するために、入院時に尿を採取し、さらに対象として乳児検診で受診した月齢 12 ヶ月未満の児 20 人の尿を解析した。RSV 感染症の症状は呼吸状態の理学所見より、重症なほど高スコアとなる下気道の理学所見スコアで評価した。

入院時の PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度の検討では VNTR の repeat 数の多いアリの組み合わせの遺伝子型ほど、PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度が高値で、また健康乳幼児に比較し RSV 感染入院患児の PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度は何れも高値を示した (図 2)。以上のことより、RSV 感染により PGI<sub>2</sub> が体内で産生され、さらにその産生量は VNTR 遺伝子型に関連し、VNTR の repeat 数の多いアリの組み合わせの遺伝子型ほど、PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度が高いことが示された。PGIS プロモーター領域の遺伝子型分布での検討では RSV 感染児と成人コントロールにおいて PGIS プロモーター領域の VNTR の遺伝子型の分布に差は認められなかった ( $\chi^2$  検定) (図 3)。つまり、特定の遺伝子型を持つ小児が RSV 感染により入院しているのではないということを意味する。しかし、入院患児を更に詳細に検討すると下気道の理学所見スコアでは 7/6 型が 6/5 型、6/4 型、5/4 型に比べスコアが低値を示し、VNTR の repeat 数の多いアリの組み合わせの遺伝子型ほど軽症であるという結果であった (図 4)。さらに入院時の PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度と下気道の理学所見スコアは負の相関を示し ( $r=0.293$ ,  $p=0.014$ )、PGI<sub>2</sub> 尿中代謝物濃度と PGIS の VNTR の

repeat 数は正の相関を示した ( $r=0.302$ ,  $p=0.011$ )。また下気道の理学所見スコアと PGIS の VNTR の repeat 数は負の相関を示した ( $r=0.321$ ,  $p=0.007$ ) (図 5)。

以上の結果より、「月齢 12 ヶ月未満の健康乳幼児において、PGI<sub>2</sub> 合成酵素の特定の遺伝子型を持った児のみが RSV 感染症で入院するのではない。しかし、入院が必要な児においては、RSV 感染時の体内での PGI<sub>2</sub> の産生量が RSV 感染症の重症度に関連し、入院時の PGI<sub>2</sub> の産生量が多いほど RSV 感染症が軽症化し、PGI<sub>2</sub> の産生は PGI<sub>2</sub> 合成酵素の VNTR の遺伝子多型に関連する。」という結論が得られた。

### C. 考察

小児を対象とした RSV ワクチンは、RSV 感染症が生後 2-6 ヶ月の乳児が重篤化することを考慮すると、生後数週間内に接種しなければならない。問題となるのは、新生児にワクチン接種をしなければならないこと他に、新生児、乳幼児の免疫学的な特徴として免疫系が年長児に比べ未熟であり、さらに母親からの移行抗体が児の体内に存在していることである。そのため、ワクチンの確かな安全性と強い免疫原性が特に重要である。これまでの RSV ワクチン開発の多くの知見より、不活化ワクチンやサブユニットワクチンは、ワクチン接種後の自然感染において、より重症化するいわゆる“RSV disease”を引き起こしてしまうため、自然感染に近い弱毒生ワクチンの開発が主流である。特に経鼻ワクチンが注目されている。理由として鼻粘膜からの投与は母親の移行抗体による免疫反応から回避され、また、インフルエンザワクチンの検討より経鼻ワクチンが皮下ワクチンに比べ効果的であることによる。弱毒生ワクチンについては、従来の温度感受性株による弱毒化のコントロールは困難であったが、近年、リバーシジェネティクスの方法で弱毒生ワク



チンの作製がより確実になりつつある。弱毒化する遺伝子として、宿主の IFN $\alpha/\beta$  による抗ウイルス反応からの回避に関係していると考えられている NS2 遺伝子が候補としてあげられ、臨床研究が進められている。我々の今回の研究結果と併せると RSV 感染ではウイルスの NS2 蛋白が宿主側の SOCS 遺伝子の発現を誘導し、JAK/STAT 系の STAT1、STAT2 のリン酸化を阻害し、IFN $\alpha/\beta$  の誘導を抑制し、最終的に感染極初期の非特異的抗ウイルス作用から回避していると推察され、NS2 遺伝子を弱毒化することにより確かな免疫反応が誘導可能となるため、N2 遺伝子を弱毒化の候補とするのは理にかなっていると考えられる。

さらに、ごく最近、我々のグループは PGI<sub>2</sub> のアナログを用いた実験で、骨髄由来の樹状細胞において PGI<sub>2</sub> のアナログが抗原提示能を抑制し、さらに樹状細胞の分化を抑制することを明らかにした(Zhou et al. J Immunol. 15; 178 (2): 702-10. 2007)。従って、生体でも RSV 感染後に誘導されてくる PGI<sub>2</sub> が免疫系を修飾し最終的に抗炎症的に働き、一方で血管内皮細胞の保護や血小板凝集を抑制し炎症局所での循環を保つことにより、肺炎、気管支炎の病態に深く関連し、さらに PGI<sub>2</sub> の多寡が RSV による下気道炎の重篤化、軽症化に関係すると予想される。本研究でも、PGIS プロモーター領域の VNTR の repeat 数の多いアリの組み合わせを持つ遺伝子型の児ほど、RSV 感染時の体内での PGI<sub>2</sub> の産生量が多く、一方で症状は軽度であり、これまでの動物実験や細胞レベルでの知見からも矛盾しない結果であった。また、RSV 感染により産生され、抗原提示能への抑制効果を示す PGI<sub>2</sub> がいかに免疫能獲得能に影響するのかについての検討も必要である。

将来的に有望なワクチンが開発されたとしても再感染を繰り返す RSV 感染症の特性や、乳児期の免疫系の未熟性に起因する中和活性の低い抗 RSV 抗体産生の問題などがワクチン

不全をもたらすことも予想される。従って、有効なワクチン開発のためには RSV のウイルス学的特性、宿主因子の影響についてさらに検討を重ね、RSV の感染病理を解明し理解することが重要である。

#### D. 結語

本研究課題で我々は RSV 感染による SOCS 遺伝子発現の誘導による、「RS ウイルスのインターフェロン活性からの回避機構」と、RSV 感染重症化の宿主側の因子としての「PGI<sub>2</sub> 合成酵素の遺伝子多型と RSV 感染重症化との関連」について明らかにした。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, Ohno S, Aoki K, Suzutani T. The cotton rat model for adenovirus ocular infection: antiviral activity of cidofovir. *Antiviral Res.* 61: 63-6 (2004)
- 2) Yokota S, Yokozawa N, Okabayashi T, Suzutani T, Miura S, Jimbow K, Fujii N. Induction of suppressor of cytokine signaling-3 by herpes simplex virus type 1 contributes suppression of interferon signaling pathway and replication of virus. *J. Virol.* 78: 6282-6 (2004)
- 3) Koyano S, Suzutani T, Hirano Y, Araki A, Yagyu K, Murono K, Inoue N, Fujieda K. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by using dried umbilical cords. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: 481-2 (2004)
- 4) Kimura K, Ishioka K, Hashimoto K, Mori S, Suzutani T, Bowlin TL, Shigeta S. Isolation and characterization of NMSO3-resistant mutants of respiratory

- syncytial virus. *Antiviral Res.* 61: 165-71 (2004)
- 5) Murata M, Gouda H, Yano K, Kuroki S, Suzutani T, Katayama Y. An electrochemical device for the assay of the interaction between a dioxin receptor and its various ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 137-41 (2004)
  - 6) Hashimoto K, Graham BS, Geraci MW, FitzGerald GA, Egan K, Zhou W, Goleniewska K, O'Neal JF, Morrow JD, Durbin RK, Wright PF, Collins RD, Suzutani T, Peebles Jr RS. Signaling through the prostaglandin I<sub>2</sub> receptor IP protects against respiratory syncytial virus-induced illness. *J. Virol.* 78: 10303-9 (2004)
  - 7) Hashimoto K, Graham BS, Ho SB, Adler KB, Collins RD, Olson SJ, Zhou W, Suzutani T, Jones PW, Goleniewska K, O'Neal JF, Peeble Jr RS. Respiratory syncytial virus in allergic lung inflammation increases Muc5ac and gob-5. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170: 306-12 (2004)
  - 8) Saijo M, Suzutani T, Morikawa S, Kurane I. Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet resistant HSV-1 derived from a foscarnet-sensitive herpes simplex virus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 606-11 (2004)
  - 9) Kaneko H, Iida T, Aoki K, Ohno S, Suzutani T. Sensitive and rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Microbiol.* 43: 3290-6 (2005)
  - 10) Yokota S, Yokosawa N, Okabayashi T, Suzutani T, Fujii N. Induction of suppressor of cytokine signaling-3 by herpes simplex virus type 1 confers efficient viral replication. *Virology.* 338: 173-81 (2005)
  - 11) Saijo M, Suzutani T, Morikawa S, Kurane I. Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet-resistant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) derived from a foscarnet-sensitive HSV-1 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 606-11 (2005)
  - 12) R. Stokes Peebles, Jr, Koichi Hashimoto, James R. Sheller, Martin L. Moore, Jason D. Morrow, Shaoquan Ji, Jack A. Elias, Kasia Goleniewska, Jamye O'Neal, Daphne B. Mitchell, Barney S. Graham and Weisong Zhou. Allergen-induced airway hyperresponsiveness mediated by cyclooxygenase inhibition is not dependent on 5-lipoxygenase or IL-5, but is IL-13 dependent. *J Immunol.* 175 (12) (2005)
  - 13) Hashimoto K, Durbin JE, Zhou W, Collins RD, Ho SB, Kolls JK, Dubin PJ, Sheller JR, Goleniewska K, O'Neal JF, Olson SJ, Mitchell D, Graham BS, Peebles RS Jr. Respiratory syncytial virus infection in the absence of STAT 1 results in airway dysfunction, airway mucus, and augmented IL-17 levels. *J Allergy Clin Immunol.* 116(3): 550-557 (2005)
  - 14) Hashimoto K, Sheller JR, Morrow JD, Collins RD, Goleniewska K, O'Neal J,

- Zhou W, Ji S, Mitchell DB, Graham BS, Peebles RS Jr. Cyclooxygenase inhibition augments allergic inflammation through CD4-dependent, STAT6-independent mechanisms. *J Immunol.* 174(1): 525-32 (2005)
- 15) Zhou W, Hashimoto K, Moore ML, Elias JA, Zhu Z, Durbin J, Colasurdo G, Rutigliano JA, Chiappetta CL, Goleniewska K, O'Neal JF, Graham BS, and Peebles RS. IL-13 is associated with reduced illness and replication in primary respiratory syncytial virus infection in the mouse. *Microbes Infect.* 8(14-15): 2880-9 (2006)
- 16) Zhou W, Hashimoto K, Goleniewska K, O'Neal JF, Ji S, Blackwell TS, Fitzgerald GA, Egan KM, Geraci MW, Peebles RS Jr. Prostaglandin I<sub>2</sub> Analogs Inhibit Proinflammatory Cytokine Production and T Cell Stimulatory Function of Dendritic Cells. *J Immunol.* 178(2): 702-10 (2007)
- 17) 錫谷達夫、石岡賢 HSV の遺伝子とその産物 日本臨床 64 巻 増刊号 3: 127-132 (2006)
2. 学会発表
- 1) Kaneko H, Kawana T, Suzutani T. Evaluation of mixed infection cases with both herpes simplex virus types 1 and 2. 12<sup>th</sup> International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, Osaka, October 6-8, 2005.
- 2) Koichi Hashimoto, Mitsuaki Hosoya, Hitoshi Suzuki, R. Stokes Peebles Jr., and Tatsuo Suzutani. Polymorphism of the promoter region of prostacyclin synthase gene in hospitalized children due to RSV Infection. RSV 2005 Symposium, Oxford, UK September 15-18 2005
- 3) Dong-chi Zhao, Suzutani T, Hashimoto K. HSV replication up-regulates SOCS 1 and SOCS 3 expression in the FL cells. 12<sup>th</sup> International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, Osaka, October 6-8, 2005.
- 4) Ishibashi K, Tokumoto T, Tanabe K, Yanagida T, Yamaguchi O, Toma H, Suzutani T. Superinfection of cytomegalovirus with different strain from donors is a major cause of acute rejection in renal transplantation. 12<sup>th</sup> International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, Osaka, October 6-8, 2005.
- 5) Nozawa N, Suzutani T, Oomori K, Koyano S, Fukui Y, Baba Y, Ogawa H, Yamamoto Y, Yanagi M, Komura H, Kurane I, Inoue N. Development of novel diagnostic assays for human cytomegalovirus (HCMV) infection and their applications. 12<sup>th</sup> International Conference on Immunology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections, Osaka, October 6-8, 2005.
- 6) 橋本浩一、細矢光亮、石橋 啓、金子久俊、錫谷達夫 STAT-1 欠損マウスを用いた重症 Respiratory Syncytial Virus 感染症発症病理の検討 第 52 回日本ウイルス学会学術集会 横浜 2004 年 11 月 21-23 日
- 7) 金子久俊、橋本浩一、石橋 啓、青木功喜、大野重昭、錫谷達夫 LAMP 法による単純ヘルペスウイルスの迅速同定 第 52

- 回日本ウイルス学会学術集会 横浜  
2004年11月21-23日
- 8) 石橋 啓、橋本浩一、金子久俊、錫谷達夫  
ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) タ  
イプ別抗体の測定とその臨床応用 第  
52回日本ウイルス学会学術集会 横浜  
2004年11月21-23日
- 9) 横田伸一、横沢紀子、岡林環樹、錫谷達  
夫、藤井暢弘 HSV-1感染による宿主  
JAK/STAT ネガティブレギュレーター  
SOCS3の誘導とその意義 第52回日本  
ウイルス学会学術集会 横浜 2004年  
11月21-23日
- 10) 茂田士郎、森修一、山瀬利博、杉井俊二、  
田島朋子、錫谷達夫 コロナウイルス感  
染症に対する抗ウイルス剤の開発—ポリ  
オキサメタレート抗コロナウイルス効  
果— 第14回抗ウイルス化学療法研究  
会 名古屋 2004年5月21-22日
- 11) 錫谷達夫、金子久俊、森修一、橋本浩一  
黒色果汁の抗ウイルス効果の検討 第  
14回抗ウイルス化学療法研究会 名古  
屋 2004年5月21-22日
- 12) 金子久俊、川名尚、錫谷達夫 単純ヘル  
ペスウイルス1型、2型混合感染症の解  
析 第58回日本細菌学会東北支部総会  
仙台 2004年8月19-20日
- 13) 橋本浩一、細矢光亮、鈴木仁 RSV感染  
マウスモデルにおけるPGI<sub>2</sub>のRSV感染  
症への影響 第108回日本小児科学会学  
術集会 東京 2005年4月22-24日
- 14) 橋本浩一、森修一、金子久俊、錫谷達夫  
マウス RSV 感染モデルを用いた DSCG  
の RSV 感染症への影響の検討 第15回  
抗ウイルス化学療法研究会 屋久島  
2005年5月13、14日
- 15) 橋本浩一 STAT1 欠損マウスにおける  
RSV 感染について 第46回日本臨床ウ  
イルス学会 福岡 2005年6月3、4日
- 16) 橋本浩一、錫谷達夫 STAT1 欠損マウス  
を用いた RSV 感染症重症化因子の検討  
第59回日本細菌学会東北支部総会  
山形市 2005年8月25、26日
- 17) 石橋啓、橋本浩一、金子久俊、錫谷達夫  
サイトメガロウイルス AD169 株の  
HUVEC への感染とその影響 第53回日  
本ウイルス学会学術集会 横浜 2005  
年11月20-22日
- 18) 橋本浩一、錫谷達夫、石橋啓、金子久俊、  
細矢光亮 RSV に対する siRNA の in  
vitro、in vivo における検討 第53回日  
本ウイルス学会学術集会 横浜 2005  
年11月20-22日
- 19) 橋本浩一、細矢光亮、片寄雅彦、佐久間  
弘子、坂田宏、鈴木仁 RSV 感染症入院  
患児における PGI<sub>2</sub> 合成酵素の遺伝子多  
型の検討 第109回日本小児科学会学術  
集会 金沢 2006年4月21-23日
- 20) 橋本浩一、森修一、細矢光亮、錫谷達夫  
RSV に対する siRNA の in vitro、in vivo  
における検討 第16回抗ウイルス化学  
療法研究会 福島市 2006年5月26-27  
日
- 21) 隅越誠、橋本浩一、細矢光亮、佐久間弘  
子、錫谷達夫、鈴木仁 ヒトインフルエ  
ンザウイルスのヒト血管内皮細胞への感  
染とアポトーシス誘導 第47回日本臨  
床ウイルス学会 東京 2006年6月3-4  
日
- 22) 橋本浩一、森修一、細矢光亮、錫谷達夫  
RSV ゲノムに対する siRNA の in vitro、  
in vivo における検討 第38回小児感染  
症学会 高知 2006年10月10-11日
- 23) 橋本浩一、細矢光亮、錫谷達夫 RSV 感  
染症入院患児における PGI<sub>2</sub> 合成酵素の  
遺伝子多型の検討 第60回日本細菌学  
会東北支部総会 福島市 2006年8  
月24-25日