

FLASH NEWS

ウイルスの病原性を左右するもの

ーウイルスの感染様式と自然免疫対抗能ー



病理学講座微生物感染症学部門教授

後藤 敏

高病原性鳥インフルエンザウイルスは、これまでヒトの間で流行してきたインフルエンザウイルスと異なり、その感染が呼吸器を超えて全身に広がる潜在能力を獲得している。ウイルスの病原性を左右する感染様式の違いは、現在では「プロテアーゼ依存性ウイロストロピズム」と呼ばれる原理で説明できるようにになった。しかし、ウイルスの病原性は、感染様式だけで決まるわけではない。生体には、ウイルスなどの微生物の侵入を感知し、それを排除しようとする防御機構が備わっている。インターフェロンを中心とする生体の初期防御機構（自然免疫）に対して、ウイルスは多彩な対抗機構を進化させており、この対抗能の存否がウイルスの病原性を左右する。ウイルスの自然免疫対抗機構を研究することは、ワクチンや抗ウイルス薬の開発といった臨床応用に結びつくだけでなく、ヒトの生体防御機構の進化の解明にも貢献する。

2006年4月に病理学講座微生物感染症学部門教授に就任された後藤 敏教授にこれまでの研究の概要と現在取り組んでいるテーマ、その意義などについてうかがった。

近年、高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1がヒトに感染し、その致死率の高さからとても大きな問題になっています。高病原性鳥インフルエンザウイルスはこれまでヒトの間で流行してきたインフルエンザウイルスとどう違う点があるのでしょうか？

インフルエンザウイルスに感染すると、頭痛、発熱、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感などの全身症状が強く、あたかもウイルスが全身で増殖しているような印象を受けます。しかし、実際、増殖している場所は、気道を中心とした呼吸器系だけで全身にウイルスが広がることはまずありません。このような局所感染に終わるのがこれまでのインフルエンザウイルスでした。それに対して、現在問題となっている高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1は、呼吸器を超えて全身に広がる潜在能力を持っているのです。

何故、そのような違いが生じるのでしょうか？

ウイルスは、生体を構成する細胞の様々な機能を利用して増殖します。例えば、インフルエンザウイルスの被膜表面には、HA (Haemagglutinin) 蛋白質という(図1)、ウイルスゲノムを細胞内に導入するときに必要不可欠な蛋白質が存在します(図2)。しかしながら、HA蛋白質はそのままでは、十分な機能を発揮することはできません。宿主のプ

ロテアーゼにより、一カ所に切れ目が入ることによって、はじめて十分な活性を獲得します(図3)。もしその細胞、組織にHA蛋白質を切断、活性化できるプロテアーゼが存在しなければ、そこで産生されたウイルス粒子は十分な活性のあるHA蛋白質を持たず、感染性を失い、感染が中絶してしまいます。これが、これまでのヒトインフルエンザウイルスでした。すなわち、気道を中心とする呼吸器に発現しているプロテアーゼしか利用できないため、気道以外の組織では増えることができないのです。

一方、高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1は、そのような組織特異的プロテアーゼを利用しなくても、どの細胞、どの組織にも存在する遍在性プロテアーゼを利用できるようなHA蛋白質が構造変化しているのです。ウイルスが利用するプロテアーゼの存在部位に一致して増殖するというこの原理は、現在では「プロテアーゼ依存性ウイルストロピズム」と呼ばれています。

「プロテアーゼ依存性ウイルストロピズム」の原理はどのように発見されたのでしょうか？

この原理が初めて提唱されたのは、実は、インフルエンザウイルスを対象とした研究ではなく、鳥を宿主とするニューカッスル病ウイルスを対象とした研究でした。私達は、ニ

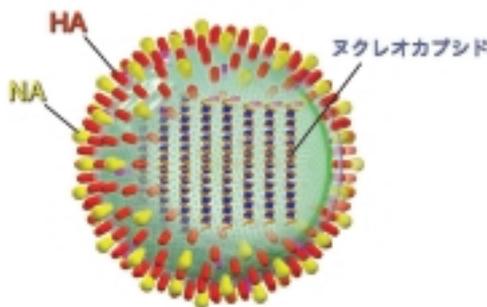


図1 インフルエンザウイルスの構造 (巨部幸博氏提供) 核酸からなるウイルスゲノム(遺伝子)は蛋白質とともにヌクレオカプシドという構造をとる。ヌクレオカプシドは、細胞膜に由来するウイルス被膜に包まれ、被膜上には、HA(Haemagglutinin)蛋白質とNA(Neuraminidase)蛋白質の二つの糖蛋白質が存在する。

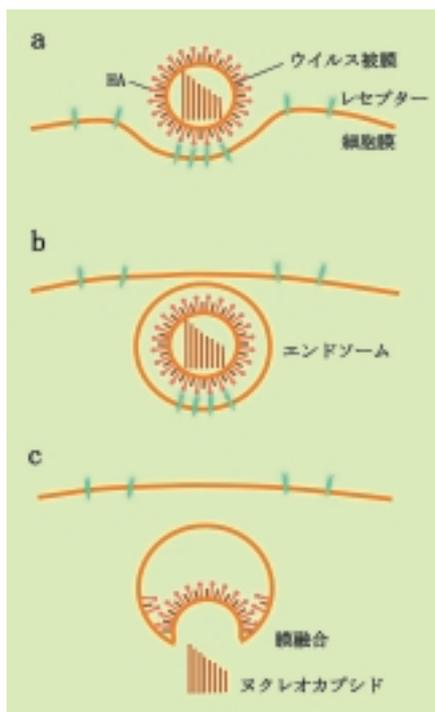


図2 インフルエンザウイルスの感染初期過程 (a) ウイルスはHA蛋白質を介して細胞膜上のレセプターに結合する。(b) エンドサイトーシスで取り込まれたウイルス (c) エンドソーム内部のpHが低下するとHA蛋白質の働きによってウイルス被膜とエンドソーム膜が融合する。それにより、ウイルスゲノムを含むヌクレオカプシドが細胞質に侵入する。

レセプターへの結合(a)と膜融合(c)のいずれもHA蛋白質の働きである。(a)の機能は、宿主プロテアーゼによる切断を必要としない。一方、(c)の活性発現には、宿主プロテアーゼによる切断が前提となる。膜融合能をもつ蛋白質は、被膜をもつウイルスに共通して存在し、そのほとんどが、宿主プロテアーゼによる切断活性化を必要とする。

ユーカッスル病ウイルス弱毒株、ヒトインフルエンザウイルス、パラインフルエンザ1型ウイルス（センダイウイルス）の活性化に関わるプロテアーゼを生体から初めて単離同定し、「プロテアーゼ依存性ウイルスストロピズム」原理の正しさを証明しました。この一連の研究は、病原性という複雑な事象が分子レベルで説明できることを示しただけでなく、臨床応用研究にも多くの有意義な情報を提供しました。例えば、宿主プロテアーゼの基質特異性が明らかにされたことにより、切断部位の改変による強毒ウイルスの弱毒化が可能

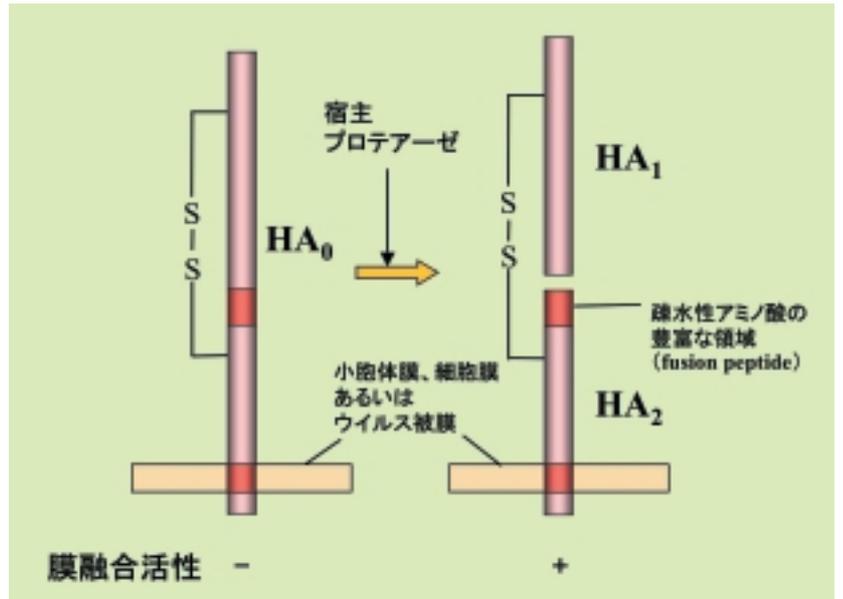


図3 HA蛋白質の切断と膜融合能の活性化
切断前の前駆体と切断後のHA蛋白質を区別するときは、前者をHA₀、切断後の2つのサブユニットをHA₁、HA₂と表現する。

になりました。実際、この方法は、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスワクチンの開発に応用されています。また、プロテアーゼインヒビター（プロテアーゼの分解作用を阻害する薬剤）を抗ウイルス薬として使用できないかというアイデアも生まれました。

ウイルスの病原性に影響するのは、感染様式だけなのでしょうか？

ウイルスの病原性は、もちろん感染様式だけで決まるわけではありません。生体は、ウイルスの侵入に対して高度な防御機構を発達させています。常に、外来の異物にさらされている私達が、簡単に病気になるのは、その初期防御機構がうまく働いているからです。進化の過程で、生体は様々な微生物の感染を受けることにより、防御機構を高度化していったと考えられます。一方、ウイルスは、それに対して常に新たな対抗戦略を進化させなければならなかったはず。1999年、私達の研究グループと、スイス、イギリスの研究グループが相次いで、マウスパラインフルエンザ1型ウイルスあるいはサルを宿主とするSV5というウイルスには宿主の初期防御機構（自然免疫）で中心的な役割を果たすインターフェロン（IFN）に対する対抗戦略があることを報告しました。この対抗能力は、これまで働きのわからなかったウイルスアクセサリー蛋白質CあるいはV蛋白質が担っていました。

ウイルスの対抗戦略の発見の意義は何でしょうか？

この発見によって、同科の麻疹ウイルス、おたふく風邪ウイルス、RSウイルスなどの臨床的に重要なウイルスの抗IFN機構の研究が始まりました。つまり、1999年の報告は、その後のパラミクソウイルスの抗IFN機構研究の出発点となったのです。ウイルスの抗IFN蛋白質が明らかになれば、抗IFN蛋白質を発現しないようなウイルス（抗IFN蛋白質ノックアウトウイルス）を作製することで、ウイルスを弱毒化できます。これは、弱毒ワクチンの有力な候補となります。また、抗IFN蛋白質の機能を抑制するような薬剤を発見できれば、新しい抗ウイルス薬の開発にもつながります。ウイルスによっては、抗IFN蛋白質ノックアウトウイルスの癌治療への応用も考えられています。癌細胞の多くはIFNシステムに異常があることが知られていて、ノックアウトウイルスはIFNシステムの正常な細胞では増殖しにくく、IFNシステムに異常がある癌細胞では増殖し破壊するからです。さらに、基礎的な意義として、ウイルス側の対抗機構の進化を明らかにすることによって、生体側の防御機構の進化を捉えなおすことができる点が重要です。それは、お互いの機構が共進化してきたからです。

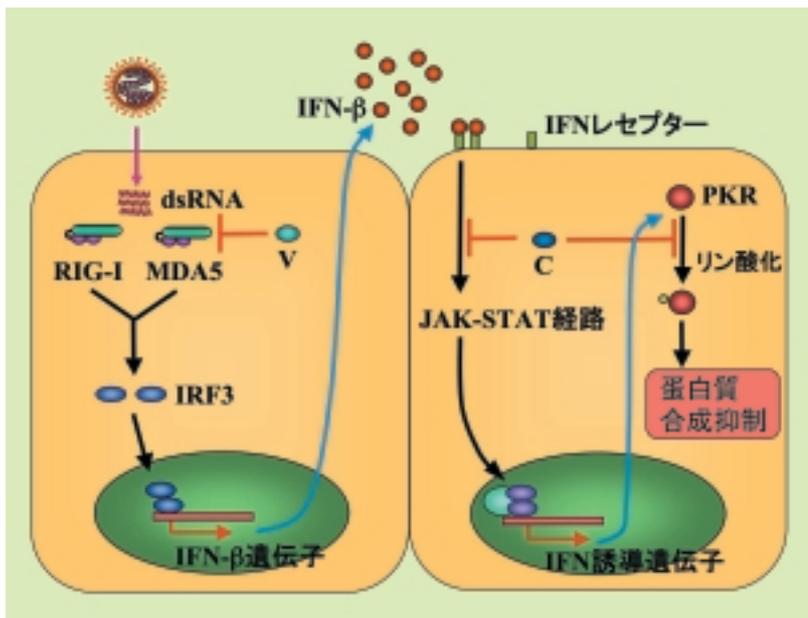


図4 宿主 IFN システムとパラインフルエンザ1型ウイルスのシグナル伝達阻害
 パラインフルエンザ1型ウイルスは、少なくとも3カ所で阻害している。V蛋白質はMDA5経路を、また、C蛋白質はJAK-STAT経路とPKRのリン酸化を阻害する。

パラインフルエンザ1型ウイルスの抗IFN機構について、現在どのようなことがわかっていのでしょうか？

ウイルスは、細胞に感染すると自身のゲノムの転写複製を始めます。そこで生じる二重鎖RNA(dsRNA)などのウイルス核酸がMDA5やRIG-I分子等に感知され、IFN β 産生を促すシグナル伝達を活性化します(図4)。産生されたIFN β は、自身あるいは隣接の細胞のIFNレセプターに結合することでJAK-STAT経路を介

して、多数のIFN誘導遺伝子を活性化します。IFN誘導蛋白質の中には、蛋白質合成を抑制する抗ウイルス蛋白質(PKR…二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼなど)があるため、細胞は抗ウイルス状態となるのです。最初に見いだされた抗IFN活性は、JAK-STAT経路の阻害活性でした。これによりIFNが産生されても抗ウイルス蛋白質の誘導が阻止され、ウイルスが増殖しやすい環境が維持されるのです。その後、IFN β 遺伝子の活性化に至る経路がV蛋白質によって阻害されること、またC蛋白質もそれ以外の方法でIFN β の産生を負に制御していることを明らかにしました。さらに、C蛋白質には、抗ウイルス蛋白質であるPKRが活性化されないような状況を作り出す能力があることも見いだしました。PKRは、そのままでは、蛋白質合成抑制能を発揮せず、感染細胞のなかでリン酸化を受けなければなりません。そのリン酸化がC蛋白質によって阻害されるのです(図4)。このように、生体のIFNシステムに対するパラインフルエンザ1型ウイルスのC、V両蛋白質の機能は想像以上に多彩であることが明らかになってきました。

今後、どのような方向で研究を進めていけるのでしょうか？

私達は、これら多彩な抗IFN機構の分子レベルでの完全な理解をめざして、研究を進

めています。さらに、これまでの基礎研究を、臨床的なレベルに還元するため、新興のヒトパラミクソウイルスを対象とした研究も開始しました。1998年から1999年にマレーシアの養豚業者の間で発症した致死性脳炎(致死率40~75%)の原因ウイルスであるニパウイルスと、2001年に発見された呼吸器感染症を起こすヒトメタニューモウイルスです。これらのウイルスは発見から日が浅いため、基礎はもろく臨床研究も十分ではなく、これからの研究が期待される分野です。しっかりとした基礎研究がなされて初めて応用研究も可能となります。これからも、こうした基本姿勢を維持しつつ、より広い視野から研究を続けていきたいと思えます。

