

第 13 回湯河原ウイルス学キャンプ聴講録

招待講演「ダニ媒介性フラビウイルスの神経病原性発現機序」

講師：好井 健太郎 先生(北海道大学大学院 獣医学研究科 公衆衛生学教室)

「ダニ媒介性フラビウイルスの神経病原性発現機序」を拝聴して

名古屋医療センター臨床研究センター 感染・免疫研究部

岡田 彩加

<概要>

ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) はフラビウイルス科に属するプラス一本鎖 RNA ウィルスであり、同じ科のウィルスとしてデングウィルス、ジカウィルス、日本脳炎ウィルスなどヒトや動物に重篤な神経症状を引き起こすウィルスが多く存在する。

TBEV はダニと野生動物 (げっ歯類やシカなど) の間で感染環が形成されており、終末宿主であるヒトに感染すると脳炎を引き起こす。日本国内でも 1993 年に北海道で初めての発生報告、また 2016 年にも海外渡航歴のない患者の報告があった。知名度がそれほど高くなく、日本脳炎など鑑別の難しい疾患も多く存在するために診断がつきにくい。そのため、実際はより多くの発生がある可能性もあり、重要な人獣共通感染症であると考えられる。今回は脳炎という神経病態の発現機序について、TBEV の病原性が異なる株を用いたキメラウィルスによる実験の結果明らかとなった知見などについてご講演いただいた。

TBEV の強毒株である Sofjin 株と弱毒株である Oshima 株ではアミノ酸の相違が 44 箇所あることがわかっている。それらの相違領域をそれぞれ Sofjin 株と Oshima 株で組み換えることでキメラウィルスを作製した。マウスモデルを用いてキメラウィルスの神経病原性を評価することで、神経病原性発現に重要な領域を同定した。特に大きな影響を与えた領域は NS5'-3' UTR 領域であり、強毒株である Sofjin 株では variable region に欠損が認められた。さらに、ダニなどの自然宿主から分離されるウィルスでは variable region に欠損が認められないということも、この領域が神経病原性発現に重要な役割を担っていることを示唆している。Sofjin 株では variable region の SL (stem loop) 1 から SL6 のうち、SL2, 3, 4 が欠損していたが、このうちのどの領域を欠損させても病原性が上昇したため、variable region の SL のうちどれか一つが病原性に関与しているわけではなく、variable region 全体のとる高次構造が神経病原性発現に重要であることが示唆された。

<感想>

好井先生は流行りに惑わされず、長く TBEV の研究に携わられていたそうです。もちろん、SFTS のような流行したウイルスについての研究を進めることも必要ですが、そのために昔から存在するウイルスを忘れてしまってはいけないと感じました。実際はより多くの感染者が存在する可能性があることから、今後 TBEV に関する情報が広がり、正しい診断が迅速に行えるようになるといいなと思いました。

実際の研究内容について、今回のご講演では主に非翻訳領域の重要な機能についてお話しいただきました。組換え実験の他にも、TBEV 感染神経細胞における特徴的な所見である樹状突起上に結節状のウイルス抗原の蓄積にも非翻訳領域が重要な役割を担っているという新しい知見をご紹介いただきました。Neuronal granule が細胞体での翻訳を抑制し、樹状突起上で局所的に翻訳を起こしているという厳密な翻訳調節機構について非常に興味深く感じました。キメラウイルスの実験では 44 箇所もの組換えウイルスを作製されたということで、いったいくつの変異体を作製して、何匹のマウスを使って実験をされたのだろうと想像してしまいました。一つの重要な発見は膨大な数の実験の上に成り立っているのだということを再認識し、自分も今以上に研究に励まなくてはならないと感じました。今後は非翻訳領域がどのように神経病原性発現に関与しているのか、RNA 結合タンパク質などに着目して研究を進めていかれるそうです。詳細な機序について非常に興味深く感じているため、さらなる研究結果について、今後お話しを聞く機会を楽しみにしております。