

第 13 回ウイルス学キャンプ in 湯河原聴講録

若手公演「エンテロウイルス 71 の病原性解析」

講師：藤井 健 先生（東京都医学総合研究所 ウイルス感染プロジェクト）

「エンテロウイルス 71 の病原性解析」を拝聴して

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 感染生物学分子ウイルス学研究室

黒木崇央

<概要>

エンテロウイルス 71 (EV71) はピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類され、手足口病の原因ウイルスとして知られ、稀に脳幹脳炎や急性弛緩性麻痺などの神経合併症を引き起こす。この神経病原性と類似した病態はカニクイザルや新生仔マウスを用いることによって得られる。一方、カニクイザルは経済的・倫理的問題があること、新生仔マウスは感染が筋肉で成立し、通常感染経路と異なるといった問題から、良い感染動物モデルが存在しない。このため、EV71 による神経病原性発現機構は未だ解明されていない。

今回は藤井先生に EV71 神経病原性発症機構解明のための EV71 感染モデルマウスの構築とモデルマウスを用いた病原性の解析についてご講演いただきました。

・ EV71 感染モデルマウスの構築

SCARB2 は β -glucocerebrosidase (β -GC)を小胞体からリソソームに運搬するが、EV71 感染時には EV71 受容体として働き、ウイルス粒子はクラスリン依存的なエンドサイトーシス経路によって細胞内に侵入する。エンドソームが low-pH になるとコンフォメーション変化を伴って脱コートし、感染が成立する。このため SCARB2 は EV71 感染に必須の受容体である。

完全長の hSCARB2 と内在性プロモーターを含む BAC クローンを用いてヒト SCARB2 を発現するトランスジェニックマウス (hSCARB2-Tg マウス) を作製した。作製したマウスを用いて EV71 を脳内接種すると、弛緩性麻痺に代表される神経症状を発症した。この症状は静脈および腹腔内へのウイルス接種でも同様に観察された。hSCARB2-Tg マウスの脳幹や小脳核ではウイルス増殖が見られ、EV71 は神経細胞に感染していることが明らかとなった。

・ EV71 の病原性の解析

hSCARB2-Tg を用いた研究から、EV71 の VP1 タンパク質の 145 番目のアミノ酸 (VP1-145) は神経病原性に重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。そこで hSCARB2-Tg での毒力が本来のウイルスの毒力を反映するか検証するため、霊長類モデルとの相関性を調べた。VP1-145G と VP1-145E とでカニクイザルでの病原性を比較すると、VP1-145E の

方が高く、神経でも良く増殖することが分かった。従って、hSCARB2-Tgモデルとカニクイザルモデルで毒力に相関性が見られたことからhSCARB2-Tgマウスは本来の毒力を反映するモデルであると結論された。

SCARB2はヒトおよびhSCARB2-Tgマウスにおいて全身の臓器で発現している。しかし、EV71の主な増殖部位は限られており、肝臓などの非神経組織での増殖効率は非常に悪い。ウイルスの標的組織はウイルス増殖に必要な宿主因子と抗ウイルス因子の発現のバランスで決定される。次にEV71が非神経での増殖効率が悪い理由を調べるため、I型インターフェロン(IFN)に着目し解析を行った。hSCARB2-TgマウスをもとにI型IFN受容体欠損マウスを作製し解析したところ、非神経組織ではI型IFNがEV71増殖を抑制していることが明らかになった。更にEV71感染の認識機構を明らかにするためウイルスRNAセンサー分子であるMDA5, TLR3, TLR7欠損マウスを用いた実験から、MDA5, TLR3, TLR7がそれぞれセンサーとして機能していることが示唆された。

<感想>

今回の講演を拝聴して、ウイルス研究における感染モデル構築の重要性を実感しました。中でも印象的だったのは「もしも全身で高発現するプロモーターを選んでいたら、皮膚発疹、感受性の消失といった新生仔マウスと同様の病態マウスになっていた。モデルマウスのように作製に時間がかかるものは細心の注意を払って設計に取り組む必要がある。」というご自身の研究を振り返っての言葉でした。マウスモデルに限らず、新規性のあるテーマを進めるうえで系を構築することの面白さと難しさを再認識させて頂きました。

最後に、ウイルスキャンプの開催を通してウイルス研究の最先端に留まらず、若手研究者に向けて多大な示唆を与えてくださった諸先生方に深く感謝申し上げます。