

3. ヒト体内におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布

新矢 恭子, 河岡 義裕

鳥取大学 農学部 鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター

東京大学 医科学研究所 感染・免疫部門ウイルス感染分野および感染症国際研究センター

H5N1 鳥インフルエンザウイルスがアジア, ヨーロッパ, そしてアフリカで猛威を振っている。すでに, 100 人を越える人が本ウイルスに感染し死亡したが, ヒト-ヒト間の伝播はまれである。私たちは, 人の呼吸細気管支, 肺胞細胞の多くが鳥由来インフルエンザウイルスによって認識されるシアリルオリゴ糖 (SA α 2,3Gal) を発現していることを見出した。しかし, 人の上部気道の上皮細胞では, 鼻粘膜の一部の細胞をのぞいて, 人由来ウイルスによって認識される SA α 2,6Gal しか発現していないことがわかった。これらの事実は, なぜ鳥インフルエンザウイルスが鳥類からヒトに直接感染し, 感染患者において重篤な下部呼吸器障害を引き起こすことができるかを説明している。また, ヒトの上部気道には, 人のウイルスのレセプター (SA α 2,6Gal) はたくさん存在するが, トリウイルスのレセプター (SA α 2,3Gal) はほとんど存在しないことは, H5N1 ウイルスが, めったにヒト-ヒト間伝播を引き起こさない事実と一致している。しかしながら, H5N1 ウイルスの中には人ウイルスのレセプターを認識するものも存在する。したがって, H5N1 インフルエンザウイルスが効率よくヒト-ヒト間で伝播する能力を獲得するためには, レセプター特異性の変化のみならず, それ以外の変異が生じる必要があるのであろう。

I. 鳥インフルエンザウイルス感染患者の病態

1997 年以来, H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスはアジア各地で猛威をふるい, 最近ヨーロッパならびにアフリカにも拡散した。これまでに, 100 人を越える人がこのウイルスに感染し, 死亡している^{1,2)}。毎年冬季に人の中で流行を繰り返すインフルエンザが, 全身倦怠感・高熱を伴う上部気道症状を主体とするのに対し, 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染者では, 上部気道症状よりもむしろ下部呼吸器症状・消化器症状が強く見られるのが特徴である (図 1)^{3,11)}。

II. インフルエンザウイルスとそのレセプター

インフルエンザウイルスのレセプターは, シアル酸を末端に持つ糖鎖で, ウイルス表面のヘマグルチニン (HA) がレセプターとの結合に関与している。HA のレセプター認識はウイルスが分離された宿主動物によって異なり, 鳥由来ウイルスはシアル酸がガラクトースに α 2,3 結合したものの (SA α 2,3Gal) を, 人由来ウイルスは主として SA α 2,6Gal を認識する⁸⁾。このレセプター認識の違いは, 水鳥を宿主とし, SA α 2,3Gal を認識する鳥由来ウイルスが, 人に適応し, SA α 2,6Gal が豊富な人の気道粘膜上皮細胞に効率よく感染する過程で生じた「適応変異」の結果であると考えられてきた。それではなぜ, 鳥由来の高病原性 H5N1 ウイルスが, 人に重篤な疾患を発病させるほど効率よく増殖できるのだろうか?

III. 人呼吸器におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布⁹⁾

H5N1 ウイルスに感染した患者は, 強い下部呼吸器症状を示す^{3,11)}。そこで, シアリルオリゴ糖に特異的なレクチ

連絡先

〒 680-8553 鳥取県鳥取市湖山町南 4-101
鳥取大学農学部附属鳥由来人獣共通感染症疫学研究センター
TEL : 0857-31-5488
FAX : 0857-31-5487
E-mail : shinya@muses.tottori-u.ac.jp

ンを用いて人の呼吸器におけるウイルスレセプターの検索を行った。その結果、人の呼吸器の深部（呼吸細気管支と肺胞細胞の一部）には *Maackia amurensis* レクチン（MAA II, Vector Laboratories）が結合する SA α 2,3Gal, すなわち鳥ウイルスのレセプターが豊富に存在していたが、線毛を有する鼻粘膜細胞の一部を除いて、上部気道には、*Sambucus nigra* (SNA) が認識する SA α 2,6Gal, すなわち人ウイルスのレセプターが主として存在していることがわかった。（図2）。

この人呼吸器体内におけるインフルエンザウイルスレセプターの分布は、H5N1 ウイルスに感染した患者におけるウイルス増殖あるいはウイルス RNA の分布とよく一致¹¹⁾ しており、H5N1 ウイルス感染症の病態、すなわち重度の下部呼吸器疾患、をよく説明している。

この人の呼吸器における人ウイルスと鳥ウイルスのレセプター分布の相違は、H5N1 ウイルスが今のところ人から人へ伝播しにくい事実にも関係している。インフルエンザウイルスが効率よく人から人へ伝播するためには、ウイルスが上部気道で増殖し、患者に「くしゃみ」や「咳」などの症状を惹起するとともに、大量のウイルスが排出される必要がある（図3）。しかし、人の上部気道には鳥ウイルスのレセプターがほとんど存在しないので、H5N1 ウイルスがあまり増殖できないのである。つまり、H5N1 ウイルスが人から人へ効率よく伝播するためには、HA が人ウイルスのレセプターを認識できるように変異する必要がある。

III. 人から分離された鳥インフルエンザウイルスのレセプター特異性

人体内に鳥インフルエンザウイルスのレセプターが存在することがわかったことから、高病原性鳥インフルエンザウイルスが人に感染しうる理由が明らかになった。しかし、現在最も懸念されることは、この H5N1 ウイルスが人から人へ効率よく伝播するようになるか否かである。

H5N1 ウイルスが効率よく人から人へ伝播するのに関与するウイルス側要因を明らかにするために、人から分離された H5N1 ウイルスの生物学的性状を解析した¹⁰⁾。その結果、2003 年に人から分離された A/HK213/2003 ウイルスは、鳥型・人型両方のウイルスのレセプターを認識することがわかった。本ウイルスの HA には、他の鳥由来 H5N1 ウイルスとは異なるアミノ酸が存在し、このアミノ酸が本ウイルスの人ウイルスレセプターの認識に関与しているものと考えられた。本ウイルス以外にも、ベトナムやトルコで人から分離された H5N1 ウイルスの中には、人ウイルスのレセプターを認識するものが存在する^{4,7)}。これまでのパンデミックウイルスは、いずれもその HA が鳥ウイルス由来にもかかわらず、それぞれのパンデミックの最初に分離されたウイルスが、人ウイルスのレセプターを認識するように変わっていることから⁵⁾、H5N1 ウイルスにおけるレセプター認識の変化は、鳥由来ウイルスが人に適応する過程を反映しているものと思われる。

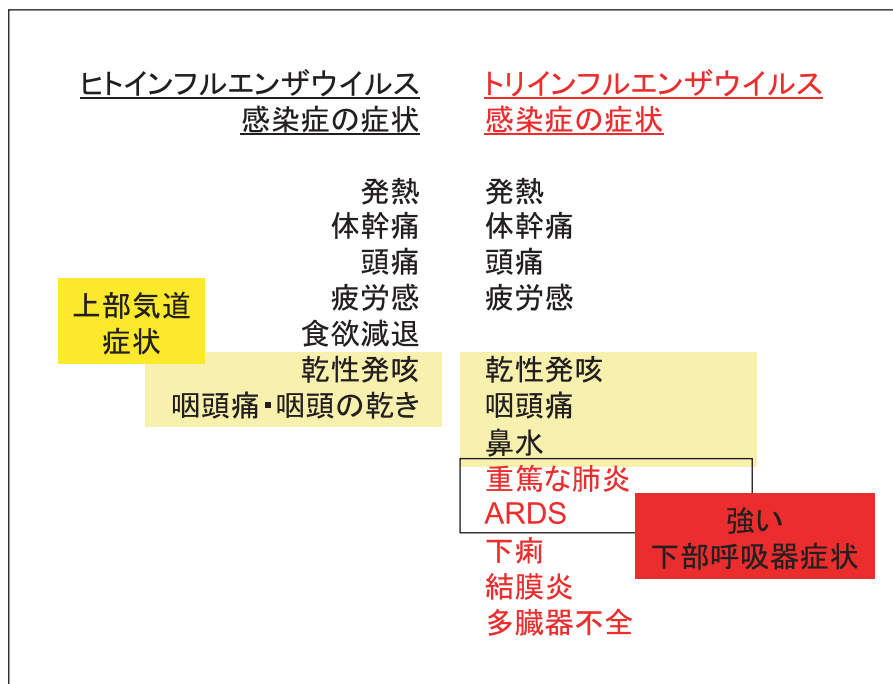


図1 人インフルエンザならびに H5N1 鳥インフルエンザウイルス感染症の罹患患者における臨床症状の比較。H5N1 ウイルス感染症では強い下部呼吸器症状が特徴である。

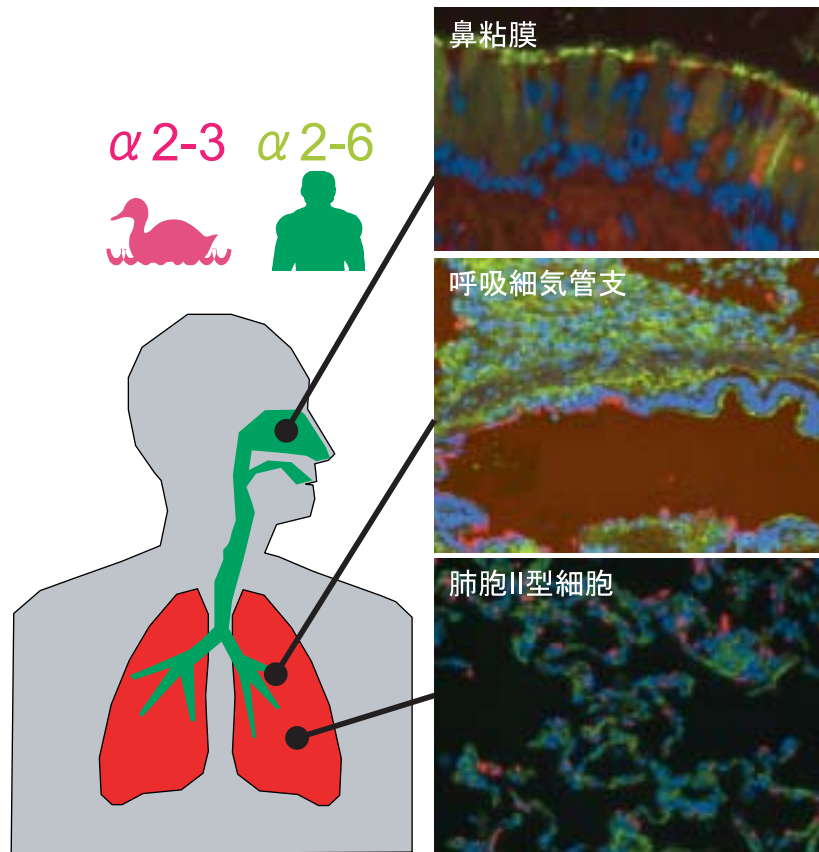


図2 ヒト呼吸器におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布。呼吸細気管支、肺胞細胞の一部と鼻粘膜の線毛上皮細胞の一部には鳥インフルエンザウイルスのレセプター（SA α 2,3Gal; 赤）が存在するが、上部気道では人インフルエンザウイルスのレセプター（SA α 2,6Gal; 緑）がほとんどである。

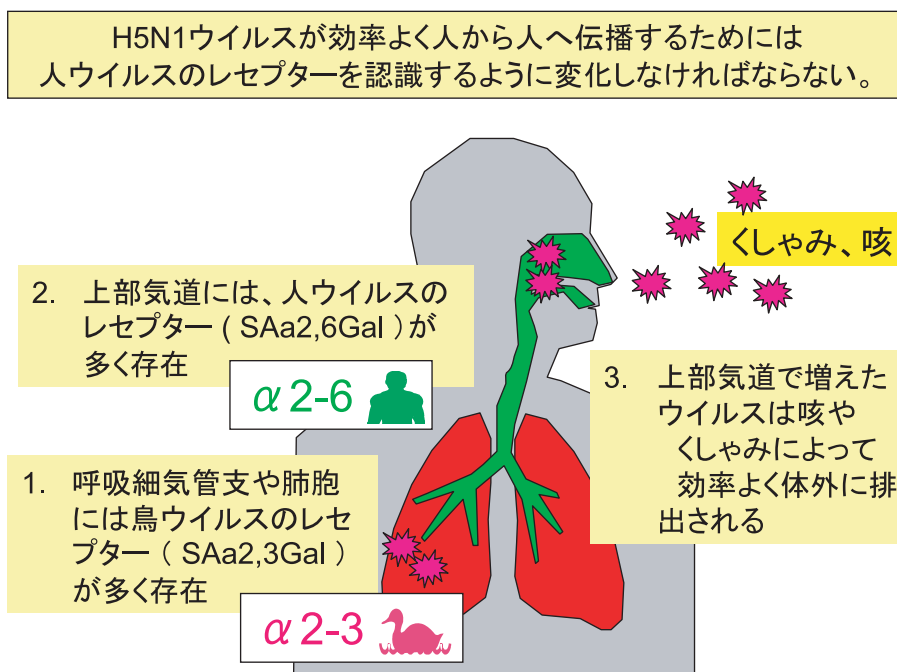


図3 ヒト呼吸器におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布と鳥由来ウイルスのレセプター特異性変異の意義

IV. 鳥インフルエンザウイルスの人への適応

前述のように、A/Hong Kong/213/03をはじめとする、いくつかのH5N1ウイルスは、鳥と人のウイルスのレセプターの両方を認識できる^{4,7,10)}。にもかかわらず、现阶段では人から人へ効率よく伝播するウイルスは現れていない。この事実、鳥インフルエンザウイルスがパンデミックを引き起こす能力を獲得するには、レセプター特異性の変化に加え、さらなる変異を必要としていることを物語っている。たとえば、インフルエンザウイルスポリメラーゼサブユニットの一つである、PB2蛋白質の627番目アミノ酸の変異は、人を含む哺乳動物細胞での増殖効率を劇的に変化させる適応型変異として有名である⁶⁾。しかし、鳥インフルエンザウイルスがパンデミックを引き起こすには、人ウイルスのレセプターを認識できるようになり、PB2蛋白質の627番目アミノ酸が人型に変異するだけでは不十分で、さらに未知のアミノ酸変異が起きる必要がある。

V. 終わりに

人体内における鳥インフルエンザウイルスのレセプター分布の解明は、感染者の体内でH5N1ウイルスがヒトへの適応を進める過程を理解する上で重要な知見となった。また、感染防御・治療対策の観点からは、肺深部の細胞の感染を防ぐことを目的とした対策の確立ならびに、本ウイルス感染症において特徴とされる強い下部呼吸器傷害の対症療法が重要であることが示唆された。今後、本ウイルス感染症の病理発生機序の解明が待たれる。

Reference List

- 1) Avian influenza A(H5N1)--situation on 4 February 2004. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 79:53-54. 2004.
- 2) Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases--United States, 2004. 53, 97-100. 2004.
- 3) Beigel J H, J Farrar, A M Han, F G Hayden, R Hyer, J de S Lochindarat, T K Nguyen, T H Nguyen, T H Tran, A Nicoll, S Touch, and K Y Yuen. : Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N. Engl. J. Med.* 353:1374-1385. 2005.
- 4) Butler D. : Alarms ring over bird flu mutations. *Nature* 439:248-249. 2006.
- 5) Connor R J, Y Kawaoka, R G Webster, and J C Paulson. : Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 205:17-23. 1994
- 6) Hatta M, P Gao, P Halfmann, and Y Kawaoka. : Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 293:1840-1842. 2001.
- 7) Le Q M, M Kiso, K Someya, Y T Sakai, T H Nguyen, K H Nguyen, N D Pham, H H Ngyen, S Yamada, Y Muramoto T Horimoto, A Takada, H Goto, T Suzuki, Y Suzuki, and Y Kawaoka. : Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 437:1108. 2005.
- 8) Rogers G N. and J C Paulson. : Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 127:361-373. 1983.
- 9) Shinya K, M Ebina, S Yamada, M Ono, N Kasai, and Y Kawaoka. : Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440:435-436. 2006.
- 10) Shinya K, M Hatta, S Yamada, A Takada, S Watanabe, P Halfmann, T Horimoto, G Neumann, J H Kim, W Lim, Y Guan, M Peiris, M Kiso, T Suzuki, Y Suzuki, and Y Kawaoka. : Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. *J. Virol.* 79:9926-9932. 2005.
- 11) Uiprasertkul M, P Puthavathana, K Sangsiriwut, P Pooruk, K Srisook, M Peiris, J M Nicholls, K. : Chokeyhaibulkit, N. Vanprapar, and P. Auwarakul. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1036-1041. 2005.

Influenza virus receptors in the human air way

Kyoko SHINYA, Yoshihiro KAWAOKA

The Avian Zoonosis Research Centre, Tottori University (Associate Professor)

Division of Virology Department of Microbiology and Immunology and International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo (Professor and Director)

Avian influenza A (H5N1) virus infections have resulted in more than 100 human deaths; yet, human-to-human transmission is rare. We demonstrated that the epithelial cells in the upper respiratory tract of humans mainly possess sialic acid linked to galactose by α 2,6 linkages (SA α 2,6Gal), a molecule preferentially recognized by human viruses. However, many cells in the respiratory bronchioles and alveoli possess SA α 2,3Gal, which is preferentially recognized by avian viruses. These facts are consistent with the observation that H5N1 viruses can be directly transmitted from birds to humans and cause serious lower respiratory tract damage in humans. Furthermore, this anatomical difference in receptor prevalence may explain why the spread of H5N1 viruses among humans is limited. However, since some H5N1 viruses isolated from humans recognize human virus receptors, additional changes must be required for these viruses to acquire the ability for efficient human-to-human transmission.

