

1. A型インフルエンザウイルスの宿主適応機序解明に関する研究

新矢 恭子

神戸大学 医学研究科 人獣共通感染症学分野 (准教授)

A型インフルエンザウイルスは、オルソミクソ属の仲間で、8分節のマイナス一本鎖RNA遺伝子を有する。これらの8本のRNA分節は、代替オープンリーディングフレーム(別の蛋白質読み取り枠)のものも含めて、各々、1~2種類の蛋白質をコードしており、現在のところ合計11個の固有蛋白質が同定されている。この様な極めて単純な構造のため、A型インフルエンザウイルスの細胞内増殖には、多くの宿主細胞のシステムの利用を必要とする。したがって、A型インフルエンザウイルスの感染・伝播には、宿主細胞システムへの適応が最も重要な因子となり得る。新しい宿主への適応に関わる因子には、宿主側およびウイルス側の様々な要因が存在していることが示唆され、中でも、各動物種由来A型インフルエンザウイルスのレセプター認識の違いは、宿主域決定要因として比較的よく研究されている。ヒトの呼吸器におけるウイルスレセプターの検索により、ヒトの肺組織にはトリ由来インフルエンザウイルスレセプターも存在することが示された。ヒト呼吸器内に、ヒト型ウイルスレセプターおよびトリ型ウイルスレセプターの両方が存在することが示されたことから、ヒト呼吸器組織内での新型コロナウイルスの産生とウイルスレセプター特性の変化の可能性も加えて考慮する必要がある。

I. A型インフルエンザウイルスの宿主適応

A型インフルエンザウイルスは、8本の、何れも2.5kbに満たないマイナス鎖RNAを遺伝情報として保持し、その8本のゲノム情報から生産されるウイルス特異的な蛋白質は10個程度という、極めて単純な構造の微生物である。このウイルスは、カモなどの水禽類を自然宿主とし、水系経口感染を繰り返しながら、水禽類の集団のなかで非病原性微生物として安定に保持されていると言われている¹⁰⁾。しかしながら、時に、他の動物の集団内に侵入し、新宿主集団の病原性微生物となることがある。

A型インフルエンザウイルスは、本来、カモなどの水禽類の体内で、その遺伝子を静かにかつ脈々と引き継いでお

り、ヒトには感染し難い。実験的に証明されているところによると、水禽類由来のA型インフルエンザウイルスを暴露された被験者は、症状を示さないかまたは軽い症状を示す程度に止まり、体内でのウイルスの増殖性が低く、したがって排出されるウイルス量も少ない²⁾。必然的に他のヒトへの強い伝播力は示さない。ところが、冬季にヒトの集団で流行するA型インフルエンザウイルス(ヒトのA型インフルエンザウイルス)は、ヒトに明らかな症状を引き起こす。感染者の体内で高い増殖性を示し、感染者は大量のウイルスを排出するため、他の個体への伝播力も非常に強い。このヒトのA型インフルエンザウイルスの伝播性の高さは、1シーズンに、世界の至るところ、様々な都市で分離されるヒトのA型インフルエンザウイルスが、遺伝的にほぼ同一であるという事実(1シーズン中に同じウイルスが世界中に蔓延している)に象徴される。水禽由来といわれるA型インフルエンザウイルスが、ヒトでの増殖に適した変化を遂げた結果である。

連絡先

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1
神戸大学 医学研究科 微生物感染症講座
人獣共通感染症学分野
TEL/FAX: 078-382-5701
E-mail: shinya@med.kobe-u.ac.jp

II. A型インフルエンザウイルスの ヒトへの適応に関わる因子

新しい宿主への適応に関わる因子には、宿主側およびウ

高度の肺胞ダメージのあと
ウイルスの増殖部位が
ヒトウイルスレセプターを発現している
気管支/細気管支上皮方向へシフト

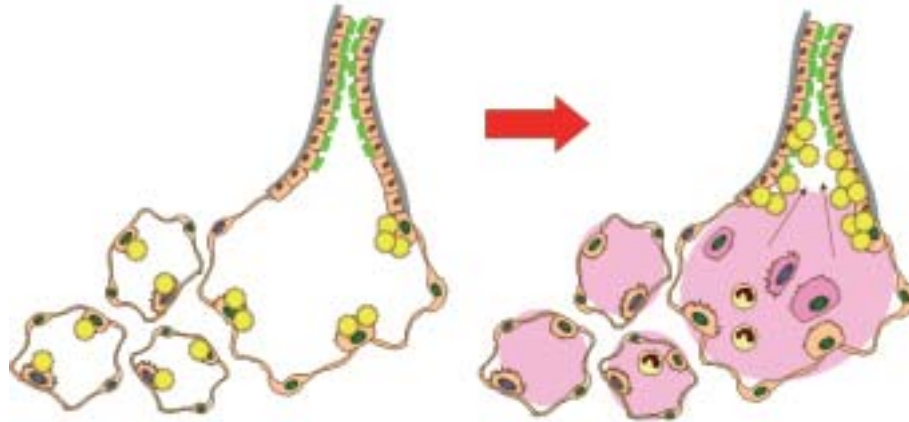


図1 ヒト呼吸器内に、トリ型ウイルスレセプター（クララ細胞・肺胞細胞の一部に発現）およびヒト型ウイルスレセプター（鼻粘膜細胞の一部を除く細気管支から上部気道に存在する細胞で発現）の両方が存在することが示されたことから、ヒト呼吸器組織内での新型コロナウイルスの産生やウイルスレセプター特性の変化が起こる可能性も考慮する必要がある。

ウイルス側の様々な要因が存在していることが示唆されているが、その中で、各動物種由来A型インフルエンザウイルスのレセプター認識の違いは、宿主域決定要因として比較的良好に研究されている^{4,6,7}。A型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）がレセプターに結合する。HAのレセプター認識はウイルスが由来する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（SA α 2,3Gal：鳥型ウイルスレセプター）を、ヒト由来ウイルスは主としてSA α 2,6Gal（ヒト型ウイルスレセプター）を認識する。このレセプター認識の違いは、それぞれのウイルスが由来する宿主の細胞表面にあるシアロ糖鎖に依存している。水禽由来のウイルスは、水禽の消化管上皮細胞で増殖し、実際カモの消化管の上皮細胞表面にはSA α 2,3Galが豊富に存在する。一方、ヒト由来のウイルスはヒトの気道で増殖し、実際ヒトの気管上皮細胞表面にはSA α 2,6Galが多く存在する。つまり、ヒトの間で流行しているウイルスのレセプター特性は、元来水禽類を宿主としSA α 2,3Galを認識する鳥由来ウイルスが、SA α 2,6Galが豊富なヒトの気道粘膜上皮細胞での効率よい増殖が可能になるように適応した結果得られた特性であると考えられる。

III. ヒト体内のA型インフルエンザ ウイルスレセプターの分布

これまで、ヒトの気管上皮にはヒト型インフルエンザウイルスのレセプターが存在するということが知られていた¹。しかしながら、1997年以来、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスが鳥からヒトへ直接感染したことが判明したため、レセプター特性の異なる鳥由来ウイルスが何故ヒトの呼吸器でよく増殖できるのかが疑問として残った。そこで、私達はシアロ糖鎖に特異的なレクチンを用いてヒト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、ヒトの呼吸器の深部（クララ細胞・肺胞細胞の一部）にはMaackia amurensisレクチン（MAL II, Vector Laboratories）が結合するSA α 2,3Gal、すなわち鳥型ウイルスのレセプターが存在していたが、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、すなわちヒト型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⁸。また、近年の更なる研究により、ヒト型のウイルスレセプターと言われていた α 2,6結合型のシアロ糖鎖には2つの位相型が存在し、ヒト由来のA型インフルエンザウイルスは、特に長鎖型の α 2,6結合型のシアロ糖鎖を認識することが判明している³。

IV. ウイルスのレセプター特性の 変化に果たすヒト呼吸器組織の役割

2003年にヒトから分離された A/Hong Kong/213/2003 ウイルスは、トリ型およびヒト型の両方のレセプターを認識することが判明している⁹⁾。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、そのアミノ酸が本ウイルスのヒト型レセプターの認識に関与しているものと考えられた。また最近ヒトから分離された H5N1 ウイルス株の中に、ヒト型のウイルスレセプターに結合しやすいウイルス株が存在することが示され、H5 亜型の HA 分子上に、ヒト型のウイルスレセプターに結合しやすくなるアミノ酸変異が複数同定されている¹¹⁾。これらの変異は、Chandrasekaran らの叙述する、長鎖型の α 2-6 型シアロ糖鎖を認識するまでには至らないが、それでも α 2-3 型シアロ糖鎖のみに高い結合効率を示していたウイルスが、 α 2-6 型シアロ糖鎖への高い結合効率を獲得することになる重要な変異であることは明らかである。何れもヒトから分離された H5N1 ウイルスにのみ、レセプター特性に関わるアミノ酸変異が検出されているため、ヒト呼吸器組織内で増殖するうちにヒト型のレセプターを認識するように変化した可能性が考えられた。これまで、ブタの呼吸器において、トリ由来ウイルスとヒト由来ウイルスが同時に感染することにより遺伝子再集合体ウイルスが産生され、そのウイルスのレセプター特性が変化することにより、新型ウイルスが出現するというモデルが提唱されていた^{5,10)}。しかしながら、今回、ヒト呼吸器内に、鳥型ウイルスレセプターおよびヒト型ウイルスレセプターの両方が存在することが示されたことから、ヒト呼吸器組織内での新型ウイルスの産生とウイルスレセプター特性の変化の可能性も加えて考慮する必要が有る (図 1)。

V. 終わりに

新型インフルエンザウイルスの発生が懸念されており、幾つかの国で現在も続く H5N1 型鳥インフルエンザウイルス流行の動向が注目されている。現時点で良く解析されているトリ由来 A 型インフルエンザウイルスのヒトへの適応にかかわる変異の多くが“感染・増殖効率の上昇”に関わっていることがわかっており、新宿主内での感染・増殖の効率性を上げることが A 型インフルエンザウイルスの第一段階の宿主適応の意義と認識されている。新型インフルエンザウイルスの発生を未然もしくは初期段階で阻止するためには、その適応過程を今後も確実に把握・モニタリングしていくことが重要である。

謝 辞

本研究は、ポストドク時代に、米国 University of Wisconsin Madison にて開始し、東京大学医科学研究所、東北大学、

鳥取大学にて継続して行ったものであり、東京大学医科学研究所の河岡義裕教授はじめ多くの先生方や研究仲間に御支援をいただいた結果です。心より御礼申し上げます。また、杉浦奨励賞に御推薦くださいました、東京大学医科学研究所の河岡義裕教授、岩本愛吉教授、鳥取大学の伊藤壽啓教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Baum LG, Paulson JC. Sialyloligosaccharides of the respiratory epithelium in the selection of human influenza virus receptor specificity. *Acta Histochem Suppl* 40: 35-38. 1990.
- 2) Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 119: 37-42. 1991.
- 3) Chandrasekaran A, Srinivasan A, Raman R, Viswanathan K, Raguram S, Tumpey TM, Sasisekharan V, Sasisekharan R. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin. *Nat Biotechnol* 26: 107-113. 2008.
- 4) Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 205: 17-23. 1994.
- 5) Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 72: 7367-7373. 1998.
- 6) Ito T, Kawaoka Y. Host-range barrier of influenza A viruses. *Vet Microbiol* 74: 71-75. 2000.
- 7) Ito T, Suzuki Y, Suzuki T, Takada A, Horimoto T, Wells K, Kida H, Otsuki K, Kiso M, Ishida H, Kawaoka Y. Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by the α 2,3 linkage is associated with intestinal replication of influenza A virus in ducks. *J Virol* 74: 9300-9305. 2000.
- 8) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436. 2006.
- 9) Shinya K, Hatta M, Yamada S, Takada A, Watanabe S, Halfmann P, Horimoto T, Neumann G, Kim JH, Lim W, Guan Y, Peiris M, Kiso M, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y. Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003. *J Virol* 79: 9926-9932. 2005.
- 10) Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: *Fields virology*. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA (editors). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 1691-1740. 2006.
- 11) Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Kiso M, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haire LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 444: 378-382. 2006.

Host adaptation mechanisms of Influenza A viruses

Kyoko SHINYA

Laboratory of Zoonosis, Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Graduate School of Medicine, Kobe University (Associate Professor)
e-mail: shinya@med.kobe-u.ac.jp

Influenza A viruses are a member of Orthomyxoviridae possessing negative-sense, single-stranded, and 8 segmented RNA genomes. These 8 RNA segments encode individual specific viral proteins, and up until now a total of 11 proteins have been identified including alternate open reading frame in one genome. Because of this simplicity, utilization of many host systems is required during the viral infection cycle in a cell. Therefore adaptation to the host cell system is the most important issue for the influenza A virus infection and transmission. Although there are many factors which relate to the host adaptation in the viruses themselves, elucidation of mechanisms about changing viral receptor specificities is one of the most advanced research areas. Because the avian type viral receptor was found in the human lungs, the situation, such as co-existence of avian- and human-derived viral receptors in the human airway, may contribute to the human adaptation of avian derived influenza A viruses.