

新概念「受容体模倣シス膜融合誘導」による麻疹ウイルス中枢神経病原メカニズムの解明

九州大学大学院医学研究院ウイルス学・助教

白銀 勇太

【背景】

麻疹（はしか）は高熱と赤い発疹を特徴とする伝染性の病気であり、麻疹ウイルス（Measles virus、MeV）に感染することによって起こる。麻疹には安全で予防効果の高いワクチンが存在するものの、現在でも発展途上国の子どもの中心に年間約 10~20 万人が命を落としている。

MeV は「エンベロープ」という脂質の膜に覆われたウイルスであり、エンベロープ上には受容体結合タンパク質 H と膜融合タンパク質 F を持つ。これらのタンパク質は MeV が細胞に侵入する際にエンベロープと宿主細胞膜の融合を担い、その結果、ウイルス内部のゲノムが宿主の細胞質に入り込む。具体的には、宿主細胞膜上の受容体と H がまず結合し、その相互作用がトリガーとなり F の構造変化が誘導され、最終的にエンベロープと細胞膜が融合する。

MeV は稀に脳に持続感染し致死性の亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis、SSPE）を引き起こす。申請者らは最近、MeV が F に変異を獲得すると宿主の Cell adhesion molecule 1（CADM1）と CADM2 を神経受容体として利用できるようになり、最終的に脳炎を引き起こすことを明らかにした。CADM1/2 は通常受容体とは異なり、感染細胞に発現する H と CADM1/2 が同一膜上でシスに相互作用して F の構造変化を誘導し、感染細胞と隣接する神経細胞との膜融合を引き起こしてウイルスゲノムの伝播を可能にする（シス受容体）。しかし、CADM1/2 が膜融合をトリガーする詳細なメカニズムは未解明であった。

【目的】

本研究の目的は CADM1/2 と H の相互作用メカニズムを解明することである。また、中枢神経系において MeV は細胞融合を介して直接、自身のゲノムを次の細胞に伝播させる。その特殊な伝播様式が MeV の神経増殖能獲得進化に与える影響も明らかにしたいと考えた。

【成果とその考察】

H の細胞外領域は、受容体に結合するヘッド領域と、膜近傍のストーク領域に分けられる。私たちはストーク領域の一部をアラニン置換すると H が CADM1/2 の利用能を失うことをつきとめた。同変異 H をコードする組換え MeV を初代神経細胞およびハムスター脳に感染させたところ、同ウイルスは神経増殖能および神経病原性を失っていた。本研究により、MeV の神経病原性発揮には CADM1/2 の利用能を制御する H タンパク質ストーク領域が重要であることが明らかとなった（論文投稿中）。このような受容体結合タンパク質のストーク領域と相互作用して膜融合をトリガーする宿主因子の報告は世界で初めてである。したがって、本研究はウイルスの増殖機構に新たな概念を加えることに貢献した。

また、神経では CADM1/2 の作用により膜融合を介して複数の MeV ゲノムが同時に拡散するため、感染細胞では正常型と変異型の F が共発現する。私たちは、正常型 F は変異型 F と相互作用しその機能を干渉（抑制）する性質を持つが、SSPE 分離株は F 遺伝子に複数の変異を蓄積し、(1) さらに強い膜融合能を獲得する、または (2) 正常型 F と協調して膜融合能を高める、ことにより神経での増殖能

を高めていくことを明らかにした (図 1) (Shirogane et al., 2023, *Science Advances*)。この結果は、ウイルスが多様な変異体を含む集団として伝播するとき、変異体同士で協調や干渉などの複雑な相互作用が生じ、結果として個々の形質の単純な総和とは異なる「集団としての性質」が決定されることを意味している。

【今後の見通し】

H と CADM1/2 の相互作用についてさらに構造生物学的な解析を進め、その相互作用を阻害することで MeV の神経増殖を抑制する抗ウイルス薬の開発につなげたい。更に、私たちが新たに発見した「シス受容体」は、MeV のみならず他の多くのエンベロープウイルスにも存在し、増殖能や病原性に大きな役割を果たしている可能性がある。MeV 以外のウイルスでもシス受容体を探索し、そのウイルス学的な意義を解明したい。

また、研究成果の後半に示したような、内部の相互作用によりウイルス集団が共同体のようにふるまう現象を研究する学問を「社会ウイルス学」という。SSPE 患者の脳内では今回発見したもの以外にも無数の相互作用が起きていると考えられ、その全容解明を進めることで社会ウイルス学の進展に大きな貢献ができると見込まれる。

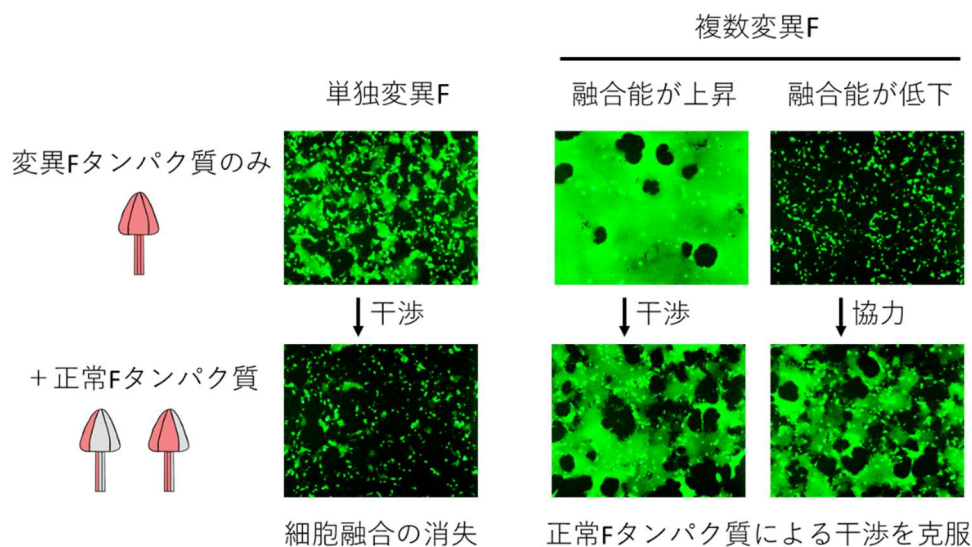


図 1. 正常 F タンパク質による干渉とその克服

単独の膜融合促進変異をもつ F の機能は正常 F との共発現によりほぼ消失する。変異が蓄積することで融合能が増強したり、または正常 F と協力する能力を獲得したりすることで、正常 F による干渉が克服される。