

令和元年6月11日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08053

研究課題名(和文) ウイルスの細胞内侵入経路を標的とした猫伝染性腹膜炎に対する治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of therapeutic strategy for feline coronavirus infection targeting viral cell entry process

研究代表者

遠藤 泰之 (Endo, Yasuyuki)

鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・教授

研究者番号：90332600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：猫伝染性腹膜炎は猫コロナウイルス感染にともなう致死性の疾患であるが、治療法は未だ確立されていない。そこで本研究では、FCoVのレセプターに着目し、レセプターを標的とした積極的な抗ウイルス療法を確立することを目的とした。II型ウイルスのレセプターはAPNであり、そのリガンドであるウベニメクスはウイルス増殖抑制することはすでに示してきた。しかしI型ウイルスのレセプターははまだ不明であったため、その同定とウイルスエンベロープ蛋白とレセプターの結合領域の同定し、さらにそのリガンドの検索を試みた。しかし研究期間中にI型ウイルスのレセプターの同定には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回は研究期間内に最大の目標としてきた、I型猫コロナウイルスのレセプターの同定には至らなかったが、この感染症に対する新たな治療戦略の一つの方法は示すことができたのではないと思われる。II型ウイルスについては、まだin vitroの段階ではあったが、明らかなウイルス増殖抑制効果が見られたことから、これが実際に生体内で再現されれば治療法確立につながる可能性がある。I型ウイルスに対しても同様の効果が期待できることから、これが確立されれば小動物臨床の現場に貢献できる研究成果が得られるのではないかと考えている。

研究成果の概要(英文)：Feline infectious peritonitis is one of lethal diseases in cats caused by feline coronavirus. However, the treatment strategy has not been established yet since several strategies had been proposed. In the present study, I focused on the cell entry mechanism of feline coronavirus and tried to establish treatment strategy targeting it. The receptor of Type II Feline coronavirus has been identified as APN, and I found that the ligand of APN, ubenimex, inhibited the viral growth in vitro. Because the receptor of Type I Feline coronavirus has not been identified yet, I tried to find it out and to clarify the molecular relationship between cellular receptor and viral envelope protein. However, I failed to identify the receptor of Type I Feline coronavirus during this period.

研究分野：獣医内科学

キーワード：猫伝染性腹膜炎

1. 研究開始当初の背景

猫コロナウイルス (Feline coronavirus, FCoV) には感染猫に重篤な臨床症状を伴う猫伝染性腹膜炎 (Feline infectious peritonitis, FIP) を引き起こす FIP ウイルス (FIPV) と、感染してもごく軽度の腸炎しか発症させない猫腸内コロナウイルス (Feline enteric coronavirus, FECV) がある。この FCoV は抗原性の違いにより 型と 型に分類されるが、より重篤な FIP の起病性という点ではやや 型ウイルスの方が高いとされるが、FIPV と FECV のそれぞれに 型と 型のウイルスが存在する。したがって FIPV と FECV については、病原性は大きく異なるがそれらの鑑別が血清学的にはできない状況にある。FIP は現在のところひとたび発症すれば高い致死率を示し、小動物臨床上、非常に大きな問題となっている疾患である。FIP の病型は、炎症性の胸腹水の貯留を主徴とする滲出型と、各種臓器に肉芽腫性炎を起こす非滲出型の 2 病型がある。いずれの病型の発症に関しても免疫学的異常の関与があり、細胞性免疫の誘導が弱いあるいは成立しない場合にウイルス血症となり、滲出型あるいは非滲出型の FIP の発症に至る。つまり中和抗体以外の液性免疫が誘導され、抗原抗体複合体が過剰に産生されると発症するという、自己免疫疾患としての一面を持つ。したがって液性免疫の誘導を主眼としたワクチンによる予防は有効ではなく、さらに高い細胞性免疫活性を誘導するワクチンの開発が困難であるなど、予防についても物理的な感染猫の隔離以外に有効な手段がない。

FIP 発症猫に対する治療は、これまで有効な抗ウイルス薬がないこともあり、現在のところステロイド剤の投与を中心とした対症療法が行われているに過ぎないのが現状である。抗ウイルス薬である Ribavirin が試験管内で有効とされているが、実際の猫においては副作用の問題が大きく応用できない。またヒトインターフェロン (IFN)- の抗ウイルス効果についても検討されたが、こちらも奏効していない。他にもトロンボキササン合成阻害剤や猫組換え IFN- の可能性も報告されたが、決定的な治療法の確立には未だ至っていない。したがって FIP の根本的な治療法の確立は、小動物臨床の分野において早急に行っていかなければならない事項である。

2. 研究の目的

FIP の原因治療の標的となりうる FCoV のレセプターに着目し、FCoV のレセプター利用の詳細な機序を解明するとともに、レセプターを標的とした積極的な抗ウイルス療法を確立するという目的を達成するために本研究を計画した。

3. 研究の方法

本研究計画では、1) エクスプレッションクローニング法を応用して 型および 型 FIPV のレセプターの同定、2) レセプター候補蛋白に対するモノクローナル抗体の作出を行い、これらを応用して 3) レセプター上のエンベロープ蛋白結合部位の同定を試みる。APN のリガンドであるウベニメクスによる *in vitro* におけるウイルス増殖抑制効果を示すことが判明しているが (図 1)、4) としてこのリガンドの APN への結合部位の同定と 型 FIPV のレセプター候補蛋白へのリガンドの探索を実施する。さらに最終目標の治療薬としての可能性を探るため、5) として同定されたレセプターのリガンドの猫への毒性と抗ウイルス効果の検討を行う。

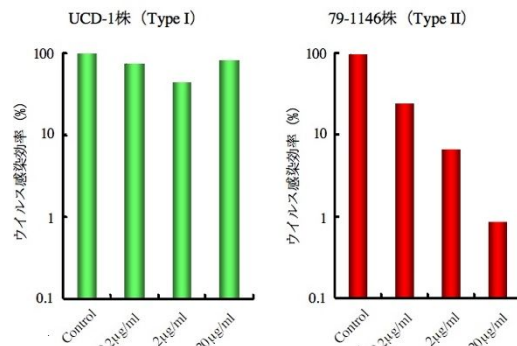


図1 ウベニメクスのウイルス増殖抑制効果

4. 研究成果

本研究では、FCoV のレセプターに着目し、FCoV のレセプター利用の詳細な機序を解明するとともに、レセプターを標的とした積極的な抗ウイルス療法を確立することを目的とした。II 型ウイルスについてはすでにレセプターは同定されているため、そのリガンドであるウベニメクスの *in vitro* における効果を検証した。その結果、ウイルスレセプターを標的とした治療法の確立に、本概念が応用できる可能性が示された。また、ウベニメクスの猫への応用を考慮して、ウベニメクスの猫への毒性や体内動態の評価を先行して行ったところ、毒性はきわめて低く、また *in vitro* で効果を示した血中薬剤濃度を猫体内でも再現できることが明らかとなった (図 2)。このように II 型 FIPV に対する解析は部分的ながらも進めることができたが、その後の I 型ウイルスのレセプターの同定に関しては、期待した研究成果を研究期間内に得ることができず、こちらの目標を達成することはできなかった。

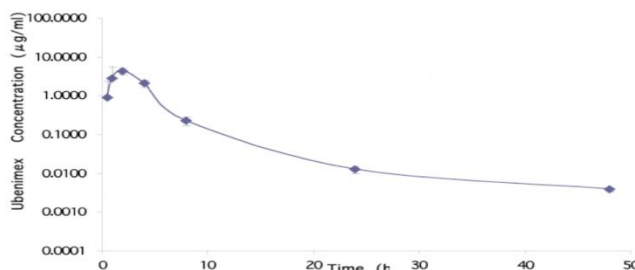


図2 ウベニメクスの単回経口投与時 (1.0mg/kg) の薬物血中濃度-時間曲線。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。