

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17270

研究課題名（和文）コロナウイルスのヒトへの伝播に関わる新規分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of novel molecular mechanisms involved in coronavirus transmission to humans

研究代表者

木下 貴明（KINOSHITA, Takaaki）

長崎大学・高度感染症研究センター・助教

研究者番号：00803181

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルスSARS-CoV-2は、世界中で大流行し、度重なる変異株の出現による感染の再拡大が何度も起こっている。現在は、感染拡大は徐々に落ち着いてきているが、後遺症などへの治療法の確立など課題が多く残されており、SARS-CoV-2がどのようにしてヒトに伝播したのか、その伝播メカニズムについては依然として不明な点が多い。

本研究では、SARS-CoV-2が結合する糖鎖構造を解析することで、ヒトへの伝播に関わる分子を明らかにすることを目的とした。SARS-CoV-2が結合する糖鎖構造を解析し、シアル酸含有する糖鎖やいくつかのグリコサミノグリカンと結合することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、SARS-CoV-2が結合する糖鎖構造を解析し、シアル酸含有する糖鎖やいくつかのグリコサミノグリカンと結合することを明らかにした。これらの結果は、SARS-CoV-2のヒトへの伝播メカニズムを明らかにする上で、重要な知見となる可能性がある。また、今回明らかにした糖鎖構造は、SARS-CoV-2に対する治療薬の新規のターゲットとなりうる。

研究成果の概要（英文）：The novel coronavirus SARS-CoV-2 has spread widely around the world, and the resurgence of infection has occurred many times due to the repeated emergence of mutant strains.

Many issues remain, such as establishing treatments for the after-effects, and there are many unknowns about how SARS-CoV-2 was transmitted to humans and its transmission mechanism.

In this research, we aimed to clarify molecules involved in transmission to humans by analyzing the sugar chain structure that SARS-CoV-2 binds to. We analyzed it and found that it binds to sialic acid-containing chains and some glycosaminoglycans.

研究分野：ウイルス学

キーワード：新型コロナウイルス 糖鎖

1. 研究開始当初の背景

世界中で大流行してきた新型コロナウイルス SARS-CoV-2 は、重度の肺炎を引き起こし、致死性をもつ。ヒトコロナウイルスの自然宿主についてはいくつか報告があるが、どのようにしてヒトに伝播したのかは不明である。

2. 研究の目的

コロナウイルスは、コウモリなどの自然宿主が保有し、ヒトに伝播すると考えられるが、そのメカニズムは不明である。本研究では、コロナウイルスが、どのような糖鎖レセプターに結合するかを解析し、ウイルスの結合特異性を調べる。そしてウイルスが結合する宿主細胞表面の糖鎖レセプターが、ウイルス感染に必要なかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ヒトコロナウイルスの糖鎖レセプターへの結合特異性の解析

糖鎖分子に対するヒトコロナウイルスの結合性を明らかにする。具体的には、ヒトコロナウイルスを用いて、ビオチン化合成糖鎖への結合を ELISA 法によって解析した。また、ヒトコロナウイルスの組換えスパイクタンパク質を用いて、同様に糖鎖分子との結合力を測定した。

(2) 糖鎖レセプターの感染への関与の解析

(1)でヒトコロナウイルスと結合することが明らかとなった糖鎖分子が、ウイルスの感染に関与するかを明らかにする。細胞にウイルスを感染させるタイミングで、同時に糖鎖分子を培地に加え、24 時間後に細胞を固定し、免疫染色法により、感染細胞数を測定した。糖鎖分子を加えていない時の感染細胞数と比較することで、糖鎖分子による感染阻害率を計算した。

4. 研究成果

(1) ヒトコロナウイルスに結合する糖鎖レセプター

SARS-CoV-2 を用いて、ビオチン化合成糖鎖への結合を ELISA 法によって解析したところ、シアル酸を含有する糖鎖(以下シアロ糖鎖)といくつかのグリコサミノグリカンに結合することが明らかとなった(図 1, 2)。

シアロ糖鎖とSARS-CoV-2

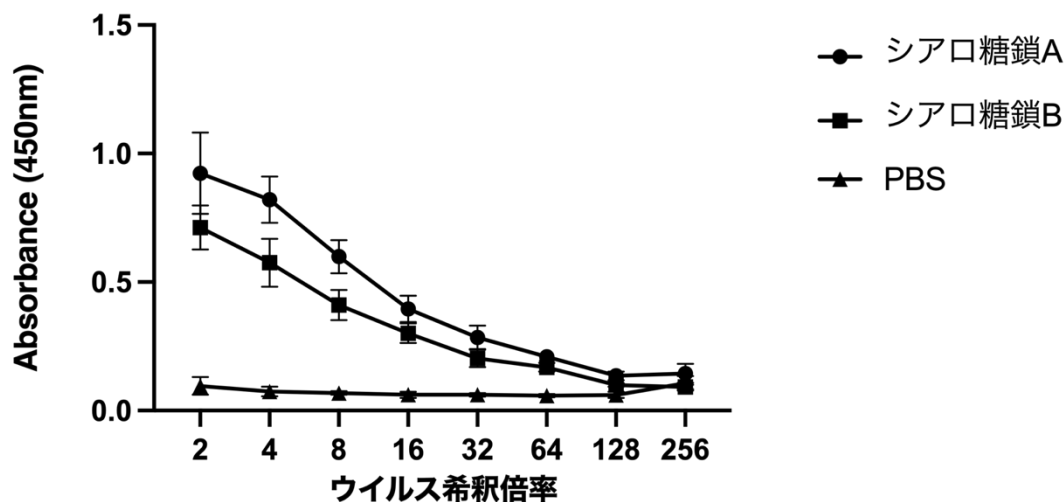


図 1 シアロ糖鎖と SARS-CoV-2 の結合

グリコサミノグリカンとSARS-CoV-2

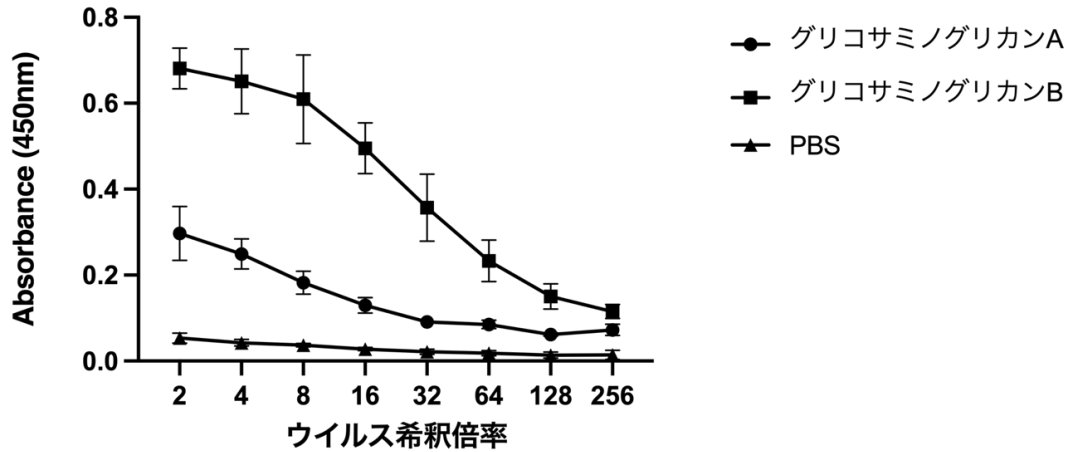


図2 グリコサミノグリカンと SARS-CoV-2 の結合

(2) ヒトコロナウイルスの感染を阻害する糖鎖レセプター

(1)で SARS-CoV-2 と結合することが明らかとなったシアロ糖鎖あるいはグリコサミノグリカンを、ウイルス感染時に培地に添加したところ、糖鎖の濃度依存的に、感染細胞数が減少した(図3, 4)。さらに、これらの感染阻害は、各糖鎖に結合するレクチンあるいは抗体によって妨げられた。これらの結果から、シアロ糖鎖とグリコサミノグリカンは、SARS-CoV-2 感染を促進する働きを担うことが示唆された。

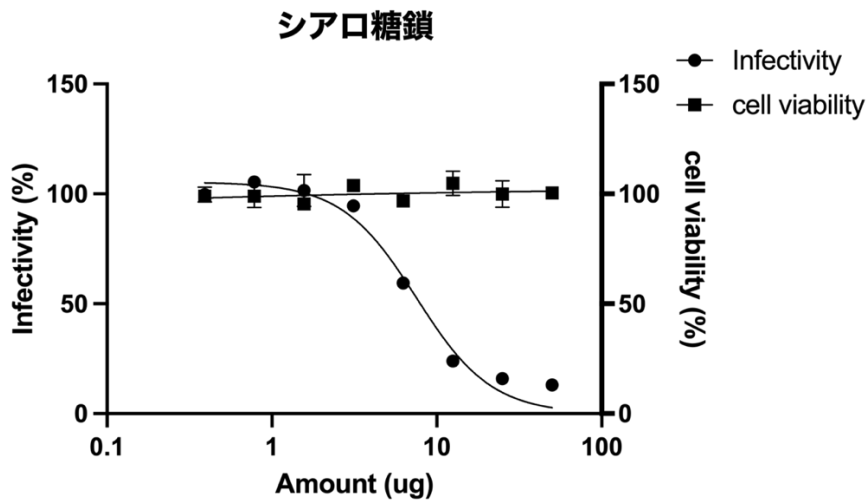


図3 シアロ糖鎖による SARS-CoV-2 の感染阻害

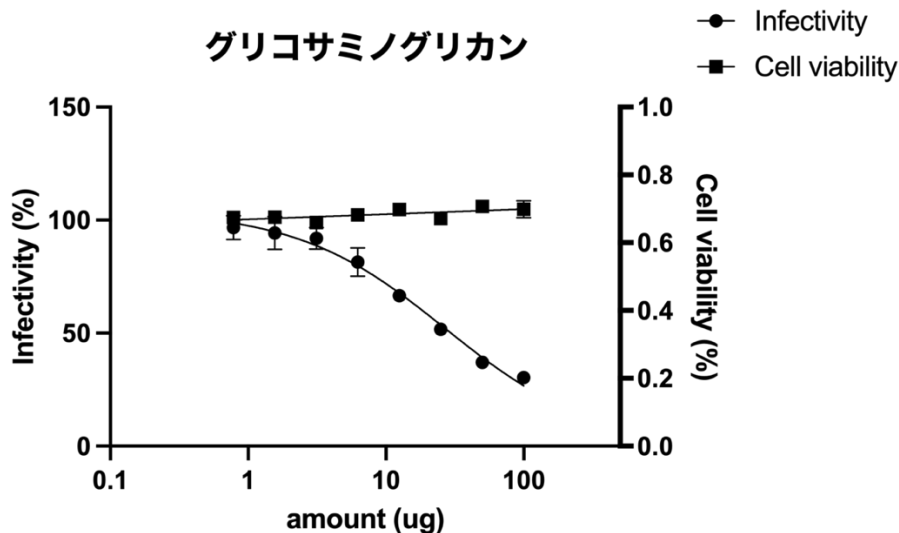


図4 グリコサミノグリカンによる SARS-CoV-2 の感染阻害

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kinoshita Takaaki, Watanabe Kenichi, Sakurai Yasuteru, Nishi Kodai, Yoshikawa Rokusuke, Yasuda Jiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza virus causes more severe and prolonged pneumonia in hamsters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-00809-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木下貴明, 櫻井康晃, 渡邊 謙一, 安田二郎
2. 発表標題 SARS-CoV-2感染ハムスターモデルを用いた変異株間における性状比較
3. 学会等名 九州微生物研究フォーラム 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kinoshita Takaaki, Watanabe Kenichi, Sakurai Yasuteru, Nishi Kodai, Yoshikawa Rokusuke, Yasuda Jiro
2. 発表標題 Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza virus causes more severe and prolonged pneumonia in hamsters
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kinoshita Takaaki, Sakurai Yasuteru, Nakagawa Yu, Igarashi Yasuhiro, and Yasuda Jiro
2. 発表標題 Pradimicin-A inhibits SARS-CoV-2 infection through binding to oligomannose on viral proteins.
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology.
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------