

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591480

研究課題名(和文) 高病原性鳥インフルエンザH5N1のヒト呼吸器上皮細胞に対する感染メカニズムの解明

研究課題名(英文) Infectious mechanism of H5N1 virus to human respiratory epithelial cells

研究代表者

大道寺 智(DAIDOJI, TOMO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80432433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：H5N1ウイルスがヒトに病気を示さない鳥インフルエンザウイルス(従来より鳥でのみ流行しているウイルス)と比較してヒト呼吸器上皮細胞に高率に感染する機序を解析した。双方のウイルスは、細胞内侵入後の膜融合を起こすためのHAの機能に違いがあることがわかった。また宿主側に着目すると双方のウイルスに広く感受性を示す細胞は細胞内エンドソーム環境がウイルスに感受性の低い細胞と比較して異なっていることがわかった。以上から、H5N1ウイルスと従来型鳥インフルエンザウイルスのヒト呼吸器上皮細胞に対する感染様式の違いはウイルス膜融合時のHAの機能の違いと、細胞内エンドソーム環境の両者が関与していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to reveal the mechanisms responsible for the difference in infectivity between the current H5N1 and previously circulating avian influenza viruses. Current H5N1 has a broader tropism for human respiratory epithelial cell clones with different membrane fusion activity compared with previously circulating strains. The endosomal environment of high-susceptibility cell clones is different from that of low-susceptibility cell clones. Avian influenza virus infection of human respiratory epithelial cells depends on both viral membrane fusion activity and host endosomal environment.

研究分野：ウイルス学

キーワード：高病原性鳥インフルエンザウイルス



性を示す細胞株との間では細胞エンドソーム内 pH に違いがみられた。

以上より、H5N1 ウイルスと従来型鳥インフルエンザウイルスのヒト呼吸器上皮細胞に対する感染様式の違いはウイルス膜融合時の HA の機能の違いと、細胞内エンドソーム環境の両者が関与していると考えられた。またこのことは実際にヒト呼吸器上皮細胞株への感染性とも一致していた。本研究結果は H5N1 ウイルスのヒトに対するトロピズムを説明しうる結果であり興味深い。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

1. Watanabe Y, Arai Y, Daidoji T, Kawashita N, Ibrahim MS, El-Gendy Eel-D, Hiramatsu H, Kubota-Koketsu R, Takagi T, Murata T, Takahashi K, Okuno Y, Nakaya T, Suzuki Y, Ikuta K. Characterization of H5N1 Influenza Virus Variants with Hemagglutinin Mutations Isolated from Patients. *MBio*. 2015, 6: e00081-15. doi: 10.1128/mBio.00081-15. 査読有

2. Daidoji T, Watanabe Y, Ibrahim MS, Yasugi M, Maruyama H, Masuda T, Arai F, Ohba T, Honda A, Ikuta K, Nakaya T. Avian Influenza Virus Infection of Immortalized Human Respiratory Epithelial Cells Depends upon a Delicate Balance between Hemagglutinin Acid Stability and Endosomal pH. *J Biol Chem*. 2015. 290: 10627-10642. doi: 10.1074/jbc.M114.611327. 査読有

3. Watanabe Y, Ito T, Ibrahim MS, Arai Y, Hotta K, Phuong HV, Hang NL, Mai LQ, Soda K, Yamaoka M, Poetranto ED, Wulandari L, Hiramatsu H, Daidoji T, Kubota-Koketsu R, Sriwilaijaroen N, Nakaya T, Okuno Y, Takahashi T, Suzuki T, Ito T, Hotta H, Yamashiro T, Hayashi T, Morita K, Ikuta K, Suzuki Y. A novel immunochromatographic system for easy-to-use detection of group 1 avian influenza viruses with acquired human-type receptor binding specificity. *Biosens Bioelectron*. 2014. 65C: 211-219. doi: 10.1016/j.bios.2014.10.036. 査読有

4. Pan Y, Sasaki T, Kubota-Koketsu R, Inoue Y, Yasugi M, Yamashita A, Ramadhany R, Arai Y, Du A, Boonsathorn N, Ibrahim MS, Daidoji T, Nakaya T, Ono K, Okuno Y, Ikuta K, Watanabe Y. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. 450:42-48. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.060. 査読有

5. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanebe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell*. 2013, 153: 112-125. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027. 査読有

6. Watanabe Y, Ibrahim MS, Ellakany HF, Kawashita N, Daidoji T, Takagi T, Yasunaga T, Nakaya T, Ikuta K. Antigenic analysis of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 sublineages co-circulating in Egypt. *J Gen Virol*. 2012, 93: 2215-2226 doi: 10.1099/vir.0.044032-0. 査読有

7. Ramadhany R, Yasugi M, Nakamura S, Daidoji T, Watanabe Y, Takahashi K, Ikuta K, Nakaya T. Tropism of Pandemic 2009 H1N1 Influenza A Virus. *Front Microbiol*. 2012, 3: 1-8. doi: 10.3389/fmicb.2012.00128. 査読有

[学会発表](計11件)

1. 中村 祥子、堀江 真行、大道寺 智、本田知之、中屋 隆明、小守 壽文、朝長 啓造、ムチン型糖転移酵素 Galnt3 ノックアウトマウスを用いた A 型インフルエンザウイルス感染動態の解析、第 6 2 回日本ウイルス学会学術集会、2014 年 11 月 12 日、パシフィコ横浜

2. 荒井 泰葉、Ibrahim Madiha、大道寺 智、高橋 和郎、中屋 隆明、鈴木 康夫、塩田 達雄、生田 和良、渡邊 洋平、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスポリメラーゼにおけるヒト適応変異の探索、第 6 2 回日本ウイルス学会学術集会、2014 年 11 月 11 日、パシフィコ横浜

3. 渡邊 洋平、荒井 泰葉、大道寺 智、川下理日人、Ibrahim Madiha、平松 宏明、瀧藤 律子、高橋 和郎、奥野 良信、中屋 隆明、鈴木 康夫、塩田 達雄、生田 和良、エジプトにおける患者由来 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス HA 遺伝子の変異解析、第 6 2 回日本ウイルス学会学術集会、2014 年 11 月 11 日、パシフィコ横浜

4. 大道寺 智、渡邊 洋平、生田 和良、中屋隆明、ヒト呼吸器上皮由来インフルエンザウイルス感受性細胞の樹立と感染試験、第 6 2 回日本ウイルス学会学術集会、2014 年 11 月 11 日、パシフィコ横浜

5. 大道寺 智、鳥インフルエンザウイルス

に見られる pH 依存的な感染様式について、  
3rd Negative Strand Virus-Japan Symposium、  
2014 年 1 月 13、ラグナガーデンホテル (沖  
縄)

6. 中村 祥子、堀江 真行、安木 真世、大道  
寺 智、久野 敦、奥崎 大介、牧野 晶子、  
本田 知之、成松 久、中屋 隆明、朝長 啓  
造、A 型インフルエンザウイルス感染による  
ムチン型糖転移酵素 GALNT3 の機能解析、第  
6 1 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年  
11 月 12、神戸国際会議場

7. 渡邊 洋平、Madiha S. Ibrahim、大道寺  
智、荒井 泰葉、平松 宏明、中屋 隆明、  
鈴木 康夫、生田 和良、エジプトにおける  
患者由来 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウ  
イルス HA 遺伝子の変異解析、第 6 1 回日本  
ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 12、神  
戸国際会議場

8. 大道寺 智、渡邊洋平、Madiha S. Ibrahim、  
安木 真世、丸山 央峰、益田 泰輔、新  
井 史人、大場 誠介、本田 文江、生田 和  
良、中屋 隆明、鳥インフルエンザウイルス  
のヒト呼吸器上皮細胞に対する感染メカニ  
ズム、第 6 1 回日本ウイルス学会学術集会  
(招待講演)、2013 年 11 月 12、神戸国際会議  
場

9. 大道寺 智、鳥インフルエンザウイルス  
のヒト呼吸器上皮細胞に対する感染様式の  
検討、2nd Negative Strand Virus-Japan  
Symposium、2013 年 1 月 15 日、ラグナガーデ  
ンホテル(沖縄)

10. Ririn Ramadhany、安木 真世、中村 昇  
太、大道寺 智、渡邊 洋平、高橋 和郎、生  
田 和良、中屋 隆明、High-through put  
amplicon sequencing analysis of pandemic  
(H1N1) 2009 influenza virus in Japan  
between 2009 and 2010、第 6 0 回日本ウイ  
ルス学会学術集会、2012 年 11 月 13 日、グラ  
ンキューブ大阪

11. 大道寺 智、Madiha S. Ibrahim、渡邊 洋  
平、安木 真世、丸山 央峰、益田 泰輔、新  
井 史人、大場 誠介、本田 文江、生田 和良、  
中屋 隆明、高病原性鳥インフルエンザウイ  
ルス H5N1 はヒト呼吸器上皮細胞に対して広  
いトロピズムを示す、第 6 0 回日本ウイルス  
学会学術集会、2012 年 11 月 13 日、グランキ  
ューブ大阪

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

大道寺 智 (DAIDOJI TOMO)

京都府立医科大学・医学研究科・感染病態  
学・講師 (学内)

研究者番号：80432433

##### (2)研究分担者

渡邊 洋平 (WATANABE YOHEI)

京都府立医科大学・医学研究科・感染病態  
学・講師 (学内)

研究者番号：50452462