

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18073014

研究課題名（和文）マイナス鎖 RNA ウイルスの感染と病原性に関する宿主因子の同定

研究課題名（英文）Host factors involved in measles virus (negative strand RNA virus) infection and pathogenicity

研究代表者

柳 雄介 (YANAGI YUSUKE)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40182365

研究分野：ウイルス学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：麻疹ウイルス、ウイルス受容体、H 蛋白質、SLAM、極性上皮細胞、C 蛋白質、宿主因子

### 1. 研究計画の概要

感染症は宿主と病原体の相互作用の上で成り立つ。とりわけ、独自の代謝系を持たないウイルスの増殖には、様々な宿主因子が重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、様々なアプローチを用いて、マイナス鎖 RNA ウイルスに属する麻疹ウイルスの感染や病原性に関わる宿主因子を同定し、その作用機構を明らかにすることを旨とする。それにより、ウイルスの感染や病原性を制御する方法の開発を目指す。

### 2. 研究の進捗状況

(1) 麻疹ウイルスはヒト SLAM (CD150) を受容体として免疫系細胞に感染するが、それ以外に未知の受容体を用いて極性上皮細胞にも侵入できることを組換えウイルスを用いた実験で明らかにした。極性上皮細胞で増殖したウイルスは apical 側（管腔側）にのみ放出されることも明らかになった。この性質がヒト間での空気感染による効率良いウイルス伝播に関わっていると考えられる。

(2) 麻疹ウイルス H 蛋白質（受容体結合蛋白質）を精製し、その結晶構造を X 線構造解析により決定した。H 蛋白質は二量体構造をとり、その受容体結合ドメインは六つの羽根（それぞれはベータシート構造からなる）を

もつプロペラ状構造をしていた。また、各単量体が水平方向に大きく傾くことにより、受容体結合部位が受容体と相互作用しやすい場所に位置することも明らかになった。H 蛋白質の立体構造の解明は、麻疹ウイルスの細胞侵入機構や、ウイルス侵入を阻害する化合物の開発に有用な情報を提供した。

(3) 非構造蛋白質である C 蛋白質を欠失した組換え麻疹ウイルスを作製したところ、ウイルスの侵入や RNA 転写には野生型ウイルスと差は認められなかったが、ウイルス蛋白質合成やウイルス産生は減少した。また、感染細胞における I 型インターフェロン (IFN) の産生が増加した。詳細な解析の結果、C 蛋白質はウイルス RNA 合成を制御することにより、間接的に I 型 IFN 産生を抑制することが明らかになった。この C 蛋白質の機能は宿主因子に依存していると考えられた。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) 当初に計画した研究目的、研究計画・方法にしたがってほぼ予定通りに研究は進んでいる。麻疹ウイルスの極性上皮細胞への感染機構、H 蛋白質の結晶構造、C 蛋白質の抗自然免疫能などについて成果が挙げられている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

H 蛋白質と受容体の複合体を結晶化し、その構造を X 線解析により明らかにする。方法は、糖鎖付加酵素に変異があるために均一な糖鎖を持つ蛋白質を産生するヒト培養細胞株を用いるなど、H 蛋白質単独での構造解析に準じる。受容体に様々な変異を導入し、より結晶化しやすい分子を作製する。

ウイルス RNA 合成や自然免疫回避に関与する C 蛋白質と相互作用する宿主蛋白質を yeast two-hybrid system を用いて同定する。次いで、それらの相互作用を哺乳類培養細胞で確認する。同定された宿主蛋白質の発現を RNAi を用いて減少させた時、ウイルス増殖がどうなるかを培養細胞で確認する。また、それらの宿主蛋白質と相互作用できない組換え麻疹ウイルスを作製し、培養細胞および SLAM 発現マウスでその増殖を調べることにより、同定された宿主蛋白質の麻疹ウイルス増殖における意義を検討する。

#### 5. 代表的な研究成果

(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 19 件)

① Yanagi Y, Takeda M, Ohno S, Hashiguchi T. Measles virus receptors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009, 329:13-30. 査読有

② Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Shirogane Y, Iwasaki M, Yanagi Y. Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins. *J Virol*. 2008, 82(17):8296-306. 査読有

③ Tahara M, Takeda M, Shirogane Y, Hashiguchi T, Ohno S, Yanagi Y. Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin. *J Virol*. 2008, 82(9):4630-7. 査読有

④ Hashiguchi T, Kajikawa M, Maita N, Takeda M, Kuroki K, Sasaki K, Kohda D, Yanagi Y, Maenaka K. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007, 104(49):19535-40. 査読有

⑤ Takeda M, Tahara M, Hashiguchi T, Sato TA, Jinnouchi F, Ueki S, Ohno S, Yanagi Y. A human lung carcinoma cell line supports efficient measles virus growth and syncytium formation via a SLAM- and CD46-independent mechanism. *J Virol*. 2007, 81(21):12091-6. 査読有

[学会発表] (計 18 件)

[その他]

上記の雑誌論文④が、NHK や朝日、読売、日経、東京新聞など新聞 22 社、共同通信、時事通信等、各メディアで取り上げられた (2007 年 11 月 6-8 日)。

ホームページ

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/virus/index.html>