

アデノウイルスの新規再感染機構に関する研究

薬剤学研究室 佐藤 あんな

【緒言】

アデノウイルス (Ad) は正二十面体構造を有する非エンベロープ型の DNA ウイルスであり、受容体である coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) 及び integrin とそれぞれ結合する fiber、penton base 及び主要な Ad の外殻タンパク質である Hexon 等により構成されている (Fig.1)。Ad は咽頭結膜熱や感染性胃腸炎、流行性角結膜炎といった臨床症状を引き起こす病原ウイルスである。また、抗 Ad 中和抗体を持つ小児や高齢者、免疫抑制状態の患者においても重症化することがあり、致死的な Ad 感染症が問題となっている。一方 Ad 感染症に対して有効な治療方策は確立されておらず、Ad 感染症特異的な治療方策の構築が求められている。そこで本研究では Ad 感染症特異的な治療方策の構築に向けて、中和抗体存在下における Ad の感染及び増殖機構の解析を目的として検討を行った。

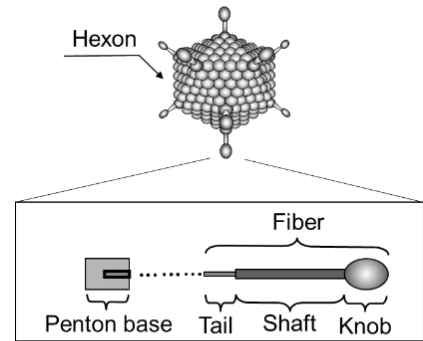


Fig.1 Ad の構造

【結果・考察】

1. 中和抗体存在下における Ad の再感染機構の発見とその解析

Ad 感染細胞から周囲の細胞への再感染において、一部の再感染が中和抗体によって阻害されないことが報告されており、中和抗体存在下で感染可能な新たな Ad 再感染機構が存在する可能性があると考え、検討を行った。まず、Ad に対する中和活性が確認された中和抗体血清を用いて Ad の感染及び増殖について検討した。その結果、Ad は中和抗体血清存在下で周囲の細胞へ再感染し、さらに二次感染細胞内での増殖が可能であることが示唆された。既知の Ad 再感染・増殖は、感染細胞の細胞膜障害によって Ad が細胞外へ放出されることで感染を拡大し、その感染は生体内の中和抗体によって阻害されると考えられる。そのため、中和抗体存在下の Ad の再感染は、既知の再感染機構とは異なる機構が関与する可能性がある。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) には中和抗体反応を回避して感染拡大が可能な cell-to-cell といった再感染機構が存在し、この機構では感染細胞と接触した細胞へ再感染が起こると考えられている。そのため、Ad においても同様の機構が存在すると考え、一次感染細胞から接触細胞への再感染について蛍光顕微鏡で観察を行った。その結果、中和抗体存在下でも Ad は感染を拡大し、さらに一次感染細胞から離れた細胞にも再感染が可能であることが示唆された。以上の結果から、Ad には、これまで報告されている既知の Ad 感染機構や他のウイルスとは特徴が異なる新規再感染機構を有することが示唆された。この機構について詳細を明らかにすることで Ad 感染症に対する特異的な治療方策の構築につながると考え、我々は本 Ad 再感染機構の特徴と類似した挙動を有する fiber に着目し、Ad 粒子の挙動について検討した。Fiber は発現細胞において、相互作用分子である CAR の発現依存的に細胞表面への分布、周囲の細胞表面への移行が確認されており、Ad 粒子においても fiber と同様に一次感染細胞表面に分布し、さらに CAR を認識

して二次感染細胞へ移行することが示唆された。以上の結果から、新規再感染機構では fiber の細胞表面分布能及び細胞間移行能を利用して Ad の感染を拡大していることが示唆された (Fig.2)。

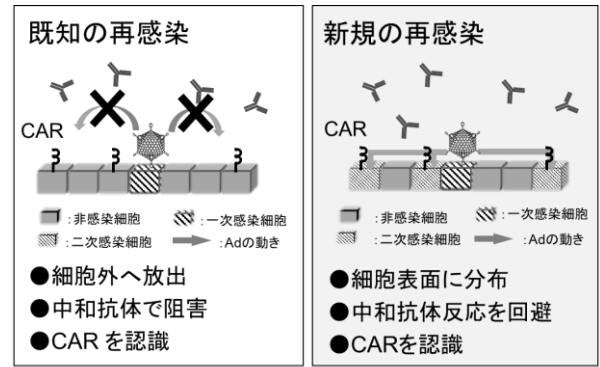


Fig.2 Ad の既知及び新規再感染機構の概略図

2. 新規再感染機構の阻害における CAR のターゲット分子としての有用性

CAR は既知の Ad 再感染機構において、感染受容体として機能する。さらに新規再感染機構においても CAR が Ad の感染拡大に関与することが明らかとなり、CAR と Ad の結合阻害が Ad 感染症特異的な治療方策の構築につながると考えた。そこで、Ad と CAR の結合を阻害し、Ad の一次感染を阻害することが報告されている His tag 融合 Ad5knob タンパク質 (His-Ad5knob) を用いて、新規再感染機構の阻害における CAR のターゲット分子としての有用性について検討した。その結果、中和抗体存在下において二次感染細胞における Ad 増殖細胞の割合は、His-Ad5knob でのみ減少した (Fig.3)。このことから CAR は新規再感染機構においても Ad 感染阻害のターゲット分子として有用であることが示唆された。

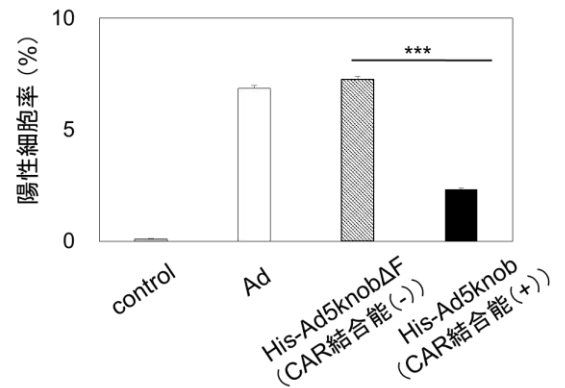


Fig.3 His tag 組み換えタンパク質による新規Ad 再感染機構の阻害 (平均±標準偏差、n=3、***p<0.001)

【結論】

本研究では、中和抗体存在下で感染が可能な Ad の新規再感染機構を発見し、その特徴を明らかにした。また CAR を認識して感染を拡大するという特徴から、Ad 感染症における治療方策のターゲット分子として CAR の有用性を示した。以上の結果から本研究はこれまで特異的な治療方策が存在しなかった Ad 感染症における特異的な治療方策の構築に貢献すると考えられる。

【本研究の誌上発表】

Sato A., Hirai T., Koizumi N., Hatakeyama S., Watanabe A., Nomura T., Sakurai F., Mizuguchi H., and Utoguchi N. Adenovirus fiber can distribute itself to the cell surface without membrane damage. *BPB reports*, Vol.2 No.6, p113-118, 2019.