



インフルエンザウイルスが宿主細胞への侵入に利用する 細胞側因子の発見

研究成果のポイント

- ・インフルエンザウイルスが細胞内に侵入する際のキーになる細胞側因子を発見
- ・新たなインフルエンザ治療の標的を提供

研究成果の概要

インフルエンザウイルス感染は毎年の季節性流行に加え、数年から数10年単位で発生するパンデミックイヤーには数千万単位の死者を出すこともあります。特に最近では2009年のH1N1パンデミックや高病原性鳥インフルエンザなど有効な対策が最も望まれているウイルス感染症のひとつです。

今回筆者らは、インフルエンザが宿主細胞へ侵入する際に利用する宿主細胞側メカニズムを発見しました。ウイルスの細胞侵入プロセスは既存の抗インフルエンザ治療の標的とは全く異なることから、新たなコンセプトでの治療法開発も期待できます。この研究成果はPLoS One誌に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名：The Ras-PI3K Signaling Pathway Is Involved in Clathrin-Independent Endocytosis and the Internalization of Influenza Viruses (Ras-PI3K シグナル伝達経路はクラスリン依存性エンドサイトーシスとインフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入を制御する)

著者：氏名 (所属) 藤岡容一郎, 津田真寿美, 服部ともえ, 宮崎忠昭, 大場雄介 (北海道大学)
佐々木純子, 佐々木雄彦 (秋田大学)

公表雑誌：PLoS ONE

公表日：日本時間 (現地時間) 2011 年 1 月 21 日 (金) 午前 6 時 (太平洋標準時 2011 年 1 月 20 日午後 2 時)

※本研究は、独立行政法人科学技術振興機構 (JST) の研究成果最適展開支援事業 (旧・地域イノベーション創出総合支援事業) の一環として実施されました。

研究成果の概要

(背景)

インフルエンザウイルス感染は、激しい呼吸器障害を引き起こし、毎年何千もの死者を出しています。またパンデミックでは数千万人に至ることもあります。しかしながら、ウイルスが抗原ドリフト¹などにより既存の治療法であるワクチンやノイラミニダーゼ阻害薬²への抵抗力を頻繁に獲得することが、インフルエンザウイルス感染に対策を講じる上での問題点となっています。

したがって、ウイルスの亜型や変異の有無にかかわらず効果的で耐用性の高い新たな防衛戦略の確率が期待されています。

(研究手法)

本研究室の得意とする蛍光バイオイメージングの手法を用いて、個々の細胞中のエンドサイトーシス³能、ウイルス侵入能力、宿主細胞側因子の動態を定量的に解析しました。また遺伝子欠損細胞と各種変異体を再導入した細胞群を用いることで、下記宿主細胞側のメカニズムを明らかにしました。

(研究成果)

インフルエンザウイルス侵入に関わる宿主細胞調節機構として Ras⁴ と phosphoinositide-3 kinase (PI3K)⁵ の結合を見出しました。特にこの両者の結合は、クラスリン非依存性のエンドサイトーシス、エンドソームの成熟化、およびウイルスの細胞内輸送の制御において重要でした。

実際に Ras と PI3K の結合を欠く細胞においては、複数の垂型のインフルエンザウイルス感染が抑制されました。また、インフルエンザウイルス感染は早期エンドソームにおける Ras と PI3K 活性化を引き起こします。

(今後への期待)

本研究成果は、細胞内の基本的なシグナル伝達因子 Ras と PI3K がウイルスの細胞内侵入を制御する宿主側メカニズムとして機能することを明らかにしました。エンドサイトーシスを介する細胞内取込は、ウイルスの垂型を問わず保存された過程であり、このシグナル伝達経路を標的とした治療は広範囲のウイルスに効果が期待できます。

また、Ras と PI3K それぞれは細胞の基本機能に重要であることを知られていますが、両者の結合に関しては遺伝子改変マウスの知見から、機能が限定されていることが解っています。したがって、耐用性の高い予防と治療法の開発への発展も期待できます。

なお本研究は、医学研究科病態医科学分野の藤岡容一郎博士研究員が中心となり実験を進め、同津田真寿美助教、本学人獣共通感染症リサーチセンター宮崎忠昭教授、秋田大学佐々木雄彦教授を初めとする多くの方々のご協力による成果です。

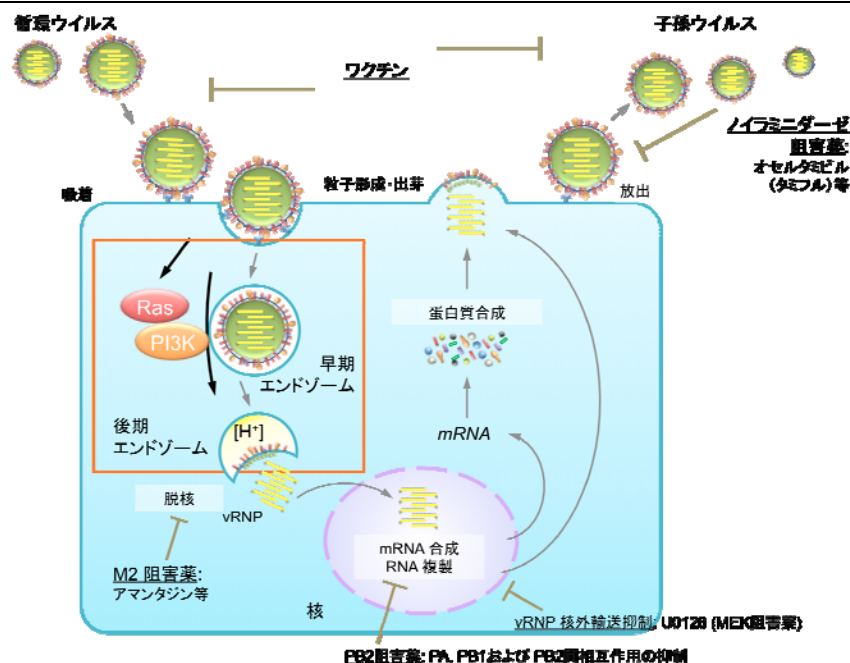


図 インフルエンザウイルスの生活環と治療標的

インフルエンザウイルスは細胞表面のシアル酸に吸着後エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれ、後期エンドソームで小胞膜と融合し粒子内のvRNP（ウイルスの遺伝子）を細胞内へ放出する。vRNPは核内へ移行した後、自身の複製に必要な核酸やタンパク質を合成し、細胞膜付近で粒子形成・出芽する。最終的にはノイラミニダーゼの活性によりヘマグルチニンと細胞表面のシアル酸との結合が切断され子孫ウイルスが放出されるが、オセルタミビルはこの過程を抑制することで抗ウイルス効果を得る。一方で本研究成果では、これまで知られていなかったインフルエンザウイルスの取込過程がクラスリン非依存性エンドサイトーシスを介すること、その過程がRas-PI3Kの結合で制御されることを解明した。

用語の説明

1. 抗原ドリフト（抗原連続変異）

ウイルスゲノムの無作為な突然変異蓄積の過程で、ウイルスの抗原性が変化し、免疫系による攻撃から回避されることがある。すなわち、免疫性喪失あるいはワクチンの効果の喪失という結果になりうる。インフルエンザウイルス感染に対する宿主の免疫反応は主にインフルエンザ抗原を宿主の免疫系が認識することにより機能するが、ワクチンの不適合は潜在的に深刻な問題である。

2. ノイラミニダーゼ阻害薬

感染した細胞からのインフルエンザウイルス放出に必要なノイラミニダーゼという酵素を阻害することにより、インフルエンザウイルス表面にあるヘマグルチニンと宿主細胞表面のシアル酸の結合を維持することで、インフルエンザウイルスの体内での増加を防ぐ薬剤。オセルタミビル（商品名:タミフル）はその代表例。

3. エンドサイトーシス

細胞膜が陥入した後に小胞（エンドゾーム）を形成することで外部の物質を細胞内に取り込む過程。細胞外からの栄養、ホルモン、神経伝達物質の他、病原体等にもエンドサイトーシスでとり込まれるものも多い。また細胞表面分子数の調整など細胞自身の恒常性維持にも寄与する。取り込む物質の種類や大きさ、あるいは細胞側のマシナリーによりいくつかに分類されるが、本研究成果では主にクラスリン非依存性エンドサイトーシスがインフルエンザウイルスの侵入に重要であることが明らかになった。

4. Ras

低分子 GTP 結合タンパク質の一種で、細胞増殖、細胞の運動性のほか、細胞死の抑制など数多くの基本的な細胞現象に関与する分子である。Ras の多機能性は標的分子の多様性で説明されることが多いが、今回我々は標的分子のうち PI3K がインフルエンザウイルス感染に重要であることを見出した。Ras の異常は細胞のがん化に大きく関わるので ras 遺伝子は原がん遺伝子の一種である。がん化した細胞内の Ras には変異があることが多い。

5. PI3K

イノシトールリン脂質のイノシトール環 3 位のヒドロキシル基 (-OH 基) をリン酸化する酵素。イノシトールリン脂質は真核生物の細胞膜を構成する成分の一つであり、PI3K をはじめとしたキナーゼ（リン酸化酵素）の触媒作用を受けてホスファイノシタイド 3,4,5-三リン酸 PtdIns(3,4,5)P3 となり、その下流にある分子を介して細胞分化・増殖や代謝、細胞遊走、細胞骨格の再構築など多様な生物活性を引き起こすことが知られている。特にプロテインキナーゼ B (PKB) /Akt を活性化する経路は PI3K-Akt 経路と呼ばれ、様々な生理作用の発現に関与する。特にインスリンの分泌促進に深く関与することが知られている。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科・准教授・大場 雄介（おおば ゆうすけ）		
TEL：011-706-5158	FAX：011-706-7877	E-mail：yohba@med.hokudai.ac.jp
ホームページ： http://www.cellsignal-imaging.com/		