

エボラウイルスはリン脂質を表面に集めて感染する

～ウイルス粒子におけるリン脂質集積メカニズムを解明～

ポイント

- ・これまで知られていなかったウイルス粒子におけるリン脂質の集積メカニズムを解明。
- ・リン脂質の分布を変動させる宿主由来の酵素が、ウイルス粒子内で活性化していることを発見。
- ・新しいメカニズムで感染を阻害するエボラウイルス治療薬の開発に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の南保明日香准教授らの研究グループは、エボラウイルスがリン脂質の分布を変化させて感染することを解明しました。

ヒトをはじめとした霊長類に感染し、致死率が高く重篤な出血熱を引き起こすエボラウイルスは、国際的に脅威とされている病原体の一つです。従来、エボラウイルスが細胞に侵入する過程では、ウイルス粒子に含まれるリン脂質*1 の一種であるホスファチジルセリン*2 が関係していると考えられていましたが、その詳しいメカニズムは知られていませんでした。

今回、野生型ウイルスを模倣したエボラウイルス様粒子を用いて検討した結果、ホスファチジルセリンの分布を変化させる細胞由来の酵素（スクランブラーゼ*3）がウイルス粒子内で活性化し、ホスファチジルセリンをウイルス粒子の表面に集めることを世界に先駆けて発見しました。ウイルスの侵入プロセスはウイルス感染を阻害する薬剤のターゲットの一つであることから、この研究成果は新しいメカニズムで感染を阻害する抗エボラウイルス薬の開発に役立つことが期待されます。

なお、この研究成果は南保准教授を中心に東京大学医科学研究所、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターとの共同研究として実施し、米国太平洋時間 2018 年 1 月 16 日（火）公開の PLoS pathogens 誌に公表されました。

【背景】

エボラウイルスはヒトをはじめとした霊長類に感染し、致死率が高く重篤なエボラ出血熱を引き起こします。最近では、西アフリカで過去最大のアウトブレイク（集団感染）を引き起こし、国際的に大きな衝撃を与えました。このような恐ろしい病原体であるにも関わらず、エボラウイルスには現在のところ認可されたワクチン・治療薬は存在しません。感染性を持つエボラウイルスに関わる作業には高度安全実験施設（バイオセーフティレベル 4）が必要であり、このことはエボラウイルス研究の障壁となっています。

南保准教授らはこれまでの研究で、エボラウイルスが、ウイルス粒子に発現する膜タンパク質(GP)を使って標的細胞に侵入することを報告しています (PLoS Pathogens, 2010)。その一方で、GP を使わない経路として、リン脂質の一種であるホスファチジルセリンがエボラウイルスの侵入に関与することも、近年の研究で明らかにされつつあります。

エボラウイルスは感染細胞の細胞膜から放出される際に、細胞膜由来の脂質二重層をエンベロープ*4として身にまといます。通常、ホスファチジルセリンは細胞膜の内膜に分布していますが、ウイルス粒子が標的細胞に結合して取り込まれるには、ホスファチジルセリンがエンベロープの外膜に存在する必要があります（図1）。しかし、ホスファチジルセリンがエンベロープ外膜に分布するメカニズムについては、これまで謎に包まれていました。

【研究手法】

培養した細胞にエボラウイルスタンパク質を発現させ、野生型エボラウイルス粒子を模倣しつつも通常の実験施設で扱えるエボラウイルス様粒子を作りだし、検証しました。

【研究成果】

ホスファチジルセリンの脂質二重層間での移動を引き起こす細胞由来スクランブラーゼの一つであるXK-related protein 8 (Xkr-8)が、ウイルス様粒子に取り込まれることを突き止めました。また、通常は不活化状態にあるXkr-8が、ウイルス粒子内で活性化しており、エンベロープ表面へのホスファチジルセリン集積を誘導することを明らかにしました（図2）。

【今後への期待】

エボラウイルスはその高い病原性から早急な制圧が望まれていますが、現時点において有効な治療法は実用化されていません。懸念される大規模なアウトブレイクの再来、そして変異ウイルス出現の可能性を考慮して、様々なメカニズムで感染を阻害する薬剤の開発が急務とされています。本研究成果は、今後のエボラウイルス阻害剤の開発につながることで期待されます。

近年、様々な高病原性ウイルスが、エボラウイルスと同様にホスファチジルセリンを介して細胞に侵入することが報告されています。本研究成果は、これらのウイルスの侵入メカニズム解明につながる知見を提供することで、様々なウイルス感染症に有効な治療法の開発につながることで期待されます。

論文情報

論文名	Ebola virus requires a host scramblase for externalization of phosphatidylserine on the surface of viral particles (エボラウイルス粒子におけるホスファチジルセリン集積には宿主由来スクランブラーゼを必要とする)
著者名	南保明日香 ¹ , 丸山隼輝 ² , 今井正樹 ³ , 氏江美智子 ³ , 藤岡容一郎 ¹ , 西出真也 ¹ , 高田礼人 ² , 大場雄介 ¹ , 河岡義裕 ^{3, 4} (¹ 北海道大学大学院医学研究院, ² 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター, ³ 東京大学医科学研究所, ⁴ ウィスコンシン大学マディソン校)
雑誌名	PLoS Pathogens (感染症学の専門誌)
DOI	10.1371/journal.ppat.1006848
公表日	米国太平洋時間 2018年1月16日(火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院細胞生理学教室 准教授 南保明日香 (なんぼあすか)

T E L 011-706-5158 F A X 011-706-7877

メール nanboa@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://cp.med.hokudai.ac.jp>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092

メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

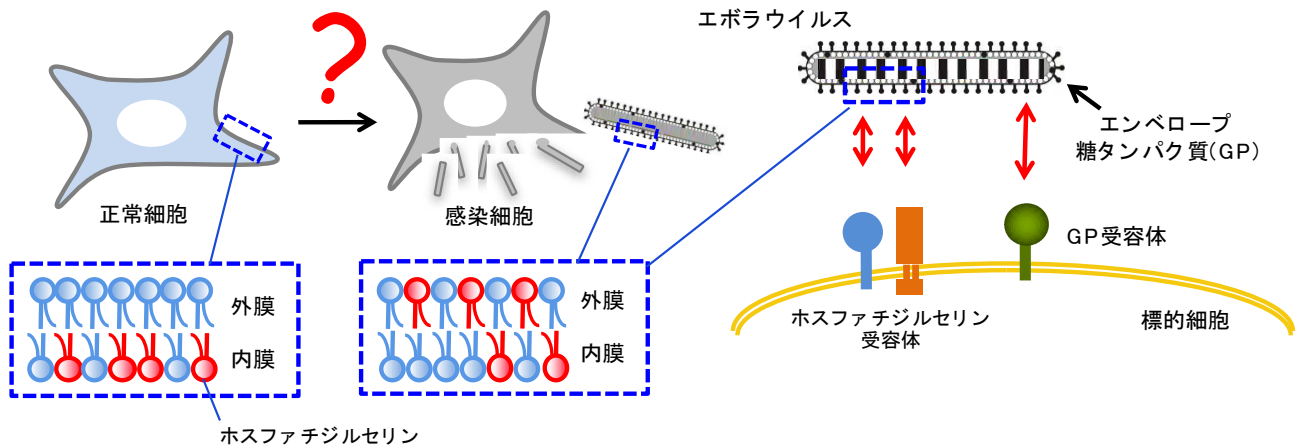


図1 ホスファチジルセリンを介した、エボラウイルスの標的細胞への侵入

エボラウイルスは感染細胞の細胞膜から放出され、その際に細胞膜由来の脂質二重層をエンベロップとして身にまとふ。エボラウイルスの侵入には、エンベロップ糖タンパク質 (GP) に加えてホスファチジルセリンが関与することが明らかにされつつある。ホスファチジルセリンは通常、細胞膜の内膜に分布するが、標的細胞に取り込まれるためには、ホスファチジルセリンがエンベロップの外膜に集まっている必要があることが予想される。

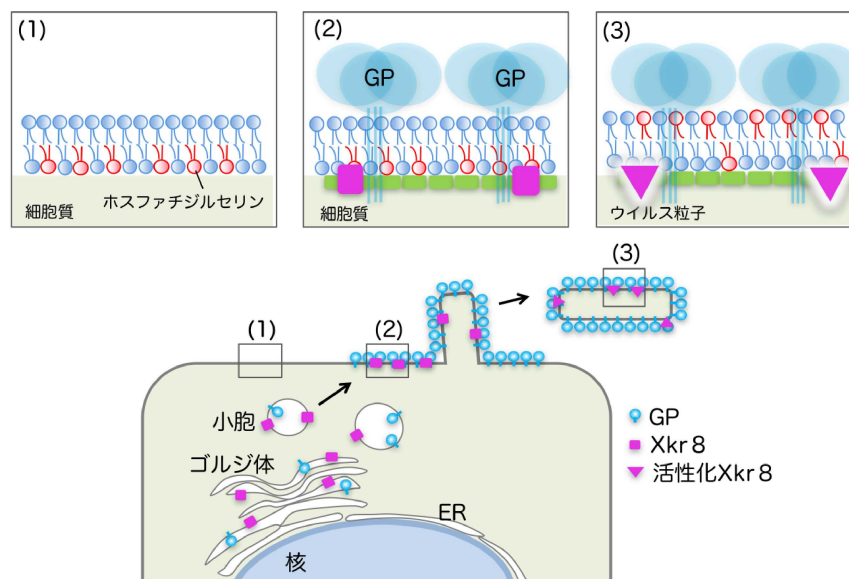


図2 エボラウイルス粒子におけるホスファチジルセリン集積メカニズム

ホスファチジルセリンは通常、細胞膜の内膜に分布する (1)。通常不活化状態にあるスクランブラーゼ Xkr-8 がウイルス粒子に取り込まれ (2) 活性化することでウイルスエンベロップ外膜へのホスファチジルセリンの集積が誘導される (3)。

【用語解説】

- *1 リン脂質 … リン酸エステル部位を有する脂質の総称であり，水と結合しにくい疎水部，結合しやすい親水部を持つ。細胞を形づくる生体膜の主要構成成分であり，疎水部同士を介して相互作用することで脂質二重層を形成する。各種リン脂質は二重層間で非対称的な分布を示す（=図2(1)にあるように，外膜と内膜で存在比が異なる）。

- *2 ホスファチジルセリン … リン脂質の一種であり，通常は細胞膜の脂質二重層の内側に分布する。

- *3 ス克蘭ブラーゼ … 脂質二重層間でのリン脂質の移動に関わる酵素の総称。

- *4 エンベロープ … ウイルスは，エンベロープウイルスと非エンベロープウイルスに分類される。エンベロープウイルスは，感染細胞から放出される際に感染細胞由来の脂質二重層を身にまとう。