

インフルエンザウイルス侵入の「鍵」を発見

～高血圧治療薬でインフルエンザウイルスの侵入を予防！？～

ポイント

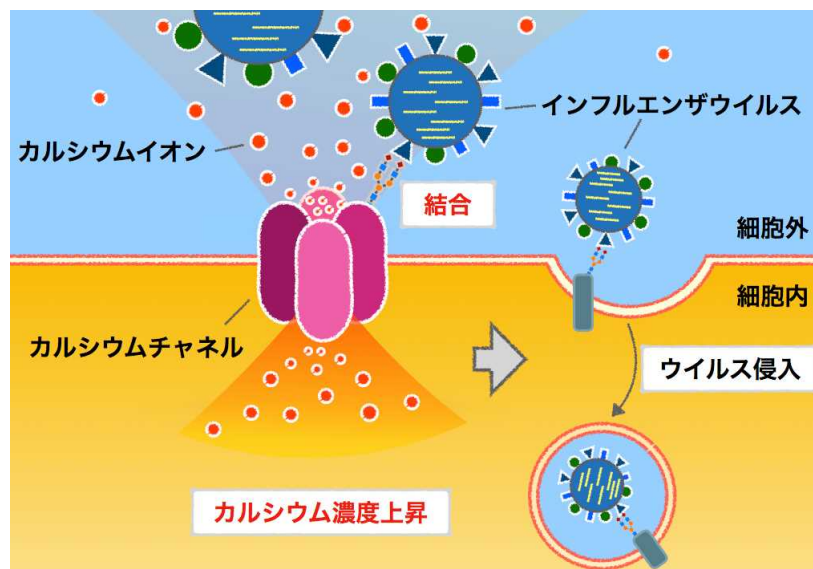
- ・インフルエンザウイルスが細胞に感染する際に鍵となる受容体タンパク質を発見。
- ・高血圧治療薬にウイルス感染抑制効果がある可能性を解明。
- ・新しい概念の創薬・治療に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の大場雄介教授、藤岡容一郎講師らの研究グループは、インフルエンザウイルス感染の鍵となる受容体タンパク質を発見し、日常的に使用されている治療薬がインフルエンザ感染の特効薬になる可能性を見出しました。

インフルエンザ感染は私達の細胞にウイルスが侵入することから始まりますが、この侵入プロセスの研究は他の研究に比べてやや遅れていました。特に、侵入の鍵となる受容体タンパク質は、40年以上におよぶ長い研究の歴史の中で多くの研究者が追いかけていたにも関わらず、いまだ見つかっていません。これまでに大場教授らの研究グループは、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇がウイルス侵入において重要であることを報告しています。本研究では、細胞内カルシウムイオン濃度を制御する「カルシウムチャンネル」が、インフルエンザウイルス感染の鍵となる受容体タンパク質であることを解明しました。

「カルシウムチャンネル」には阻害薬が存在し、「カルシウムチャンネルブロッカー」として広く高血圧治療に用いられています。本研究ではこの薬にウイルスの侵入と感染を防ぐ効果もあることが明らかとなりました。今後は「カルシウムチャンネル」を標的とした、新しい治療・創薬への展開が期待されます。本研究成果は、米国東部時間2018年5月17日（木）にCell Host & Microbe誌へオンライン掲載されました。



【背景】

これまで多くの研究者がインフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入メカニズムを明らかにしようとして取り組んできましたが、研究が始まってから40年以上が経過した現在においても、その侵入メカニズムの全貌はいまだに解明されていません。特にインフルエンザウイルス感染の最初のステップにおいてウイルスの結合の鍵となる宿主側受容体タンパク質は見つかっていません。

大場教授らの研究グループは、インフルエンザウイルス感染において細胞外から細胞内へカルシウムイオンが流入し、それにより生じる細胞内のカルシウムイオン濃度上昇が感染に重要な役割を果たすことを報告しています。本研究では細胞外のカルシウムイオンを細胞内に取り込む「カルシウムチャンネル^{※1}」というタンパク質に注目して、ウイルスの細胞への侵入との関わりを調べました。

【研究手法】

カルシウムチャンネルの機能を抑制する薬で、高血圧治療にも用いられるカルシウムブロッカー^{※2}がウイルスの細胞への侵入と感染を防ぐか検証しました。また、カルシウムチャンネルがインフルエンザウイルスと結合するか、この結合がウイルス感染に重要か検討しました。最終的には、マウスにおいてカルシウムブロッカーがウイルス感染を抑える効果があるかを検証しました。

【研究成果】

すでに臨床で高血圧の治療に使われているカルシウムブロッカーを培養細胞に処理したところ、ウイルスの侵入と感染が抑えられました(図1)。また、インフルエンザウイルスとカルシウムチャンネルが結合し、この結合が感染に重要であることが明らかになりました。さらに、カルシウムブロッカーを投与したマウスではウイルス感染が抑えられました。このことから、生体内でもカルシウムブロッカーの投与がインフルエンザ感染に効果的であることが示されました(図2)。

【今後への期待】

本研究により、カルシウムチャンネルがインフルエンザウイルス感染に鍵となる受容体タンパク質であることが明らかになりました。カルシウムチャンネルを標的とした治療は、ウイルスの細胞への侵入を防ぎます。最近問題になっている薬剤耐性株は、細胞への侵入後に細胞内で作られますので、カルシウムブロッカーによるウイルス侵入阻害は、ウイルスに薬剤耐性を獲得するチャンスを与えないと予想されます。したがって、本研究成果は新規概念に基づく創薬や治療へと発展することが期待されます。

なお、本研究は科学研究費補助金基盤研究(B)・若手研究(A)・新学術領域研究、日本医療研究開発機構、持田記念医学薬学振興財団、日本ワックスマン財団、先進医薬研究新興財団、住友電工グループ社会貢献基金等からの支援を受けています。

論文情報

論文名 A Sialylated Voltage-Dependent Ca^{2+} Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells (インフルエンザウイルスは自身の HA タンパク質とカルシウムチャネルとの結合を介して細胞に侵入する)

著者名 藤岡容一朗¹, 西出真也^{1#}, 尾瀬農之^{2*}, 鈴木忠樹⁴, 加藤いづみ², 福原秀雄², 藤岡真理¹, 堀内浩水¹, 佐藤 絢¹, ネパールプラバ¹, 柏木彩花¹, 王 婧¹, 堀口美香¹, 佐藤由子³, サラドパウデル¹, 南保明日香¹, 宮崎忠昭³, 長谷川秀樹⁴, 前仲勝実², 大場雄介¹ (¹北海道大学大学院医学研究院, ²同薬学研究院, ³同遺伝子病制御研究所, ⁴国立感染症研究所, #現北海道医療大学, *現北海道大学大学院先端生命科学研究院)

雑誌名 Cell Host & Microbe (病原体と宿主研究を扱う Cell グループの専門誌)

DOI 10.1016/j.chom.2018.04.015

公表日 米国東部時間 2018 年 5 月 17 日 (木) (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 教授 大場雄介 (おおばゆうすけ)

T E L 011-706-5155 メール yohba@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@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

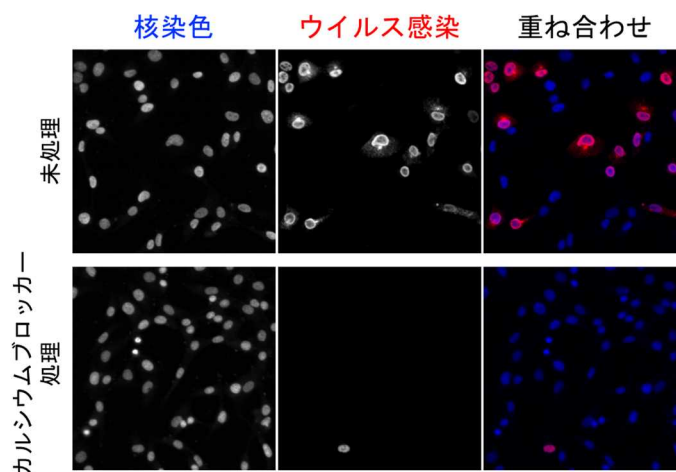


図 1. カルシウムブロッカー処理によるインフルエンザウイルス感染の抑制

カルシウムブロッカー処理及び未処理の培養細胞にインフルエンザウイルスを感染させた。感染後の細胞を固定し、蛍光染色でウイルス感染細胞を赤色に、細胞の核を青色に染色した。カルシウムブロッカー処理により、赤色の感染細胞が著しく減少した。

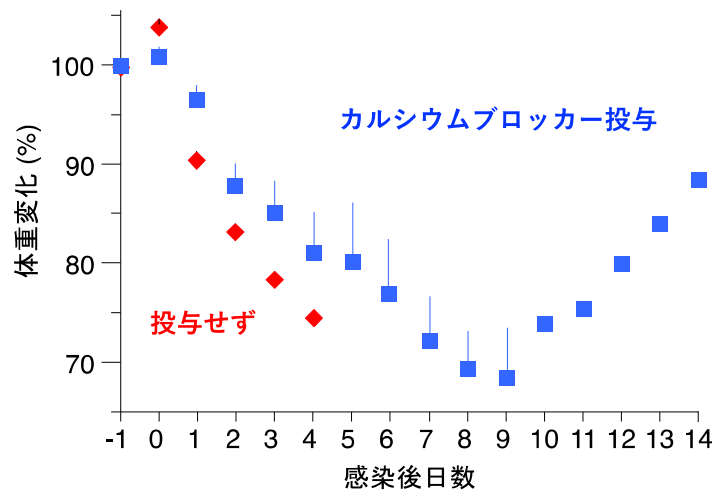


図2. カルシウムブロッカー投与によるウイルス感染マウスの回復

カルシウムブロッカー投与群及び非投与群のマウスにインフルエンザウイルスを感染させた。非投与群ではウイルス感染により体重が減少し、4日で死亡した。カルシウムブロッカー投与群では一旦体重が減少するものの、その後健康を回復した。

【用語解説】

※1 カルシウムチャンネル … 細胞外のカルシウムイオンを細胞内に取り込むタンパク質の一つ。主に細胞膜に存在する。

※2 カルシウムブロッカー … カルシウムチャンネルを抑制する薬剤で、高血圧の治療に用いられる。細胞外カルシウムイオンの細胞内への流入を抑え、血管平滑筋の収縮を抑制し血圧を降下させる。