



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

レセプターと宿主域の関連から予測するロタウイルス感染症の流行

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉山, 誠 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/588

レセプターと宿主域の関連から予測する
ロタウイルス感染症の流行

はしがき

現在、大きな社会問題となっている新興・再興感染症の多くは動物由来の病原体による人獣共通感染症であり、その制御が社会的要請となっている。インフルエンザウイルスを代表に多くの人獣共通感染症を引き起こすウイルスにおいて、レセプターと宿主域の関連性について報告がなされている。しかし、ロタウイルスに関してこの観点からの報告は全くない。

ロタウイルスの細胞への吸着には、本ウイルスの表面にスパイクとして存在しているVP8蛋白質が利用されている。そこで、本研究では、まずこのVP8蛋白質のアミノ酸配列と感染との関連性を解析することにより、各種ロタウイルスの宿主特異性の解明を試みた。さらに、発現VP8蛋白質をリガンドとして用いることにより、宿主細胞表面上のレセプターを染色し、さまざまなロタウイルスの各種動物への感染性の可能性を推測しようと考えた。これまでロタウイルスの利用するレセプターに関して細胞レベルで解析された報告ははみられず、得られる結果は極めて独創的であることが予想された。これらの結果から、現在は流行していないものの将来流行する可能性のあるロタウイルス感染症を推定し、予防あるいは迅速な対応のための情報にしたいと考えた。

当初、異なるレセプターを利用するシチメンチョウ由来Ty-3株とハト由来PO-13株のキメラVP8の解析からレセプターとの結合部位を同定し、各ウイルスの宿主に対する感染性を予測する計画であった。しかし、研究の途中でTihovaら(J. Mol. Biol. 314, 985-992, 2001)によって、VP8上の188番目のアミノ酸周辺βバレル構造が宿主のシアル酸レセプターと結合することが明らかにされたため、この情報をもとに各種ロタウイルスのアミノ酸配列の解析を行った。その結果、188番目のアミノ酸はチロシンと完全に保存されているものの、周辺領域には多くの変異が見られ、これらの変異と各ロタウイルスの宿主との間に法則性は認められなかった。

次に、PO-13株の発現精製VP8蛋白質をリガンドとして用いることにより、サル由来培養細胞MA104細胞およびVero細胞そしてハムスター由来培養細胞CER細胞上に存在す

るレセプターの染色を試みた。その結果、サル由来細胞にはいずれも表面上に多くレセプターを発現している細胞とほとんど発現していない細胞の2種類の存在が明らかとなった。一方、ハムスター由来細胞では細胞間にのみにレセプターが発現している染色像が認められた。これらはロタウイルスが利用する細胞表面上に存在するレセプターを世界で初めて捉えた像である。また、これらの細胞のPO-13株に対する感受性を調べるために、それぞれの細胞で同株のウイルス力価を測定したところ、MA104細胞、Vero細胞、CER細胞の順に感染性が低下した。レセプターの発現量が少ないCER細胞は、本ウイルスに対する感受性が明らかに低いという結果となった。以上の実験結果は、ロタウイルスの感染性が細胞上のレセプターの発現に依存している可能性を示すものである。続いて、マウスおよびハトを用いて、本法による腸管上のレセプターの染色を試みた。しかし、非特異的な染色像が観察され、成功には至っていない。

一方、これまでに私たちはPO-13株は哺乳マウスに下痢を起こすが、Ty-3株は下痢を起こさないことを見いだしている。そこで、この差が両ウイルスのレセプターの違いによるものかどうかを検討するために、両者の交雑ウイルスを作出した。その結果、このTy-3株の非病原性は、VP7を介した胃内容物によるウイルスの不活化とVP8の前駆体VP4を介した腸内での感染阻止によることが明らかとなった。これは、哺乳マウス腸内でのVP8に対するレセプターの発現が感染性すなわち宿主を決定する因子の一つである可能性を示している。

これまでにロタウイルスは異種動物においても下痢を起こす可能性があり、感染の成立が下痢原性に関係していることを明らかにしている。今回の研究により、この感染の成立には、ウイルスと細胞上のレセプター分子との親和性が重要であることが示された。従って、ロタウイルスの流行を予想するにあたり、流行ウイルスと利用するレセプターとの親和性に関する情報は極めて重要であると考えられる。一方、非特異的反応のためロタウイルスのレセプターの腸管内の分布を最後まで調べるができなかった。そのため、最終目標であった流行ウイルスの予測までの結論を見いだせずことはできなかった。

以上、本研究に関連した投稿中の論文とともにこれまでの報告も合わせて本報告書にまとめた。本研究を遂行するにあたり、講座の学生諸君にご協力いただいた。心から謝意を表したい。最後に、科学研究費の補助を得て本研究を遂行できたことに対し、文部科学省、日本学術振興会はじめ関係各位に深く感謝申し上げたい。