

「新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究」班
分担研究報告書

研究分担者 竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部

研究要旨 インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう注意を払う必要がある。われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現しているTMPRSS2というプロテアーゼが、必須の増殖促進因子であることを突き止めた。このことは、H1N1亜型やH3N2亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性H5N1亜型とは異なっていることを証明した。この知見をもとに、研究成果を今後の抗ウイルス剤の開発につなげることができると考えている。これらの結果は、非常に重要であり、国際的にも共有する価値が高い。そこで、2014年7月27日～8月1日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議(16th IUMS International Congress of Virology)に参加して報告するとともに、国際誌に成果を発表した。

A. 研究目的

インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。すでに中国では、数百人の患者発生が報告されている。H7N9亜型は、これまで人の間で流行したことがない、(ヒトにとっては)新しい亜型であり、一度、ヒトに適応した場合には、世界的な大流行につながる危険性がある。我が国においても、最近、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の一部が改正され、H7N9亜型鳥インフルエンザが、指定感染症から、二類感染症に定められた。H7亜型のインフルエ

ンザウイルスは、高病原性亜型で知られているH5亜型と同様に、高病原性を発揮するように変異する危険性も知られている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう心がける必要がある。我々は、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスや、それによる感染症の研究を実施しているが、それらについての国際的な情報収集や我々の研究成果を広く国際的に情報提供することを、本研究の今年度の目的とした。

B. 研究方法

われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイル

スの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現している TMPRSS2 というプロテアーゼが、H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスの必須の生体内増殖促進因子であることを突き止めた (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このことは、H1N1 亜型や H3N2 亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性 H5N1 亜型とは異なっていることを証明した (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このプロテアーゼ TMPRSS2 は、同じく重症の新興呼吸器感染症ウイルスである、SARS コロナウイルスや MERS コロナウイルスの活性化因子で明らかになっている。すなわち、TMPRSS2 の阻害剤を開発することができれば、新興呼吸器感染症に対する効果的な治療薬となる可能性がある。これらの知見は、非常に重要であると考え、2014 年 7 月 27 日～8 月 1 日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議 (16th IUMS International Congress of Virology) に参加して、口頭発表にて報告し、世界中のインフルエンザウイルスや他の呼吸器感染症ウイルスの研究者からの意見を拝聴した。また、これらの知見を国際誌に発表した (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。

C. 研究結果

われわれの研究成果は、国際微生物会議でも非常に高く評価された。一方、われわれの研究成果と非常に似通った研究成果を米国とドイツのグループが得ており (Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51 ; Hatesuer et al. 2013 PLoS Pathogen 9:e1003774)、それらのグループとのデータの比較について議論になった。具体的には、いずれのグループも、TMPRSS2 が H1N1 亜型ならびに H7N9 亜型のインフルエンザウイルスの増殖促進のための必須宿主因子であるとの結論を得ていたが、ドイツのグループにおいては、われわれの結果とは異なり、H3N2 亜型インフルエン

ザウイルスは、その増殖のために TMPRSS2 を必要としないとの結果を得ていた。会議において、その違いについて明らかにすることが、今後、様々な亜型のインフルエンザウイルスの病態を理解する上で非常に重要であり、将来的には、インフルエンザウイルスの対策に資する可能性があるとの評価を受けた。

D、E. 考察と結論

その後、会議での指摘をもとに、H3N2 亜型インフルエンザウイルスの TMPRSS2 依存性に関するわれわれのグループ (Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16) と、ドイツのグループ (Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51) の違いについて、研究を進めた。その結果、H3N2 亜型のインフルエンザウイルスも、H1N1 亜型や H7N9 亜型のインフルエンザウイルスと同様に、生来は TMPRSS2 を必須の増殖因子として増殖するウイルスであり、ヘマグルチンタンパク質の一部の特定の糖鎖が (おそらくは培養細胞や発育鶏卵などでの増殖の過程で) 欠失することにより、TMPRSS2 以外の宿主プロテアーゼを使えるように一部の実験室株においては変異しているであろうことが証明できた (Sakai et al. 2015 J Virol in press)。この結果を考慮すると、TMPRSS2 は、様々な亜型のインフルエンザウイルス、ならびに、他の新興呼吸器感染症ウイルスの生体内活性化酵素であり、本知見に立脚した新規の抗ウイルス剤開発が期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou

K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014) The Host Protease TMPRSS2 Plays a Major Role in In Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza Viruses. J Virol. 88:5608-16.

2. Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M. (2015) A mutant H3N2 influenza virus uses an alternative activation mechanism in TMPRSS2 knockout mice by loss of an oligosaccharide in the hemagglutinin stalk region (in press)

添付スライド資料は、国際微生物会議 (16th IUMS International Congress of Virology) での発表スライド。

国際会議発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Nakajima N, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 July 27-August 1) The host protease TMPRSS2 plays a major role for influenza virus replication in vivo. 16th IUMS International Congress of Virology.

2. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Nakajima N, Sekizuka T, Komase K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 September 23-26) The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし