

# 研究情報

## ブタインフルエンザウイルスのレセプター特異性の変化

TAKEMAE Nobuhiro

人獣感染症研究チーム 研究員 竹前 喜洋

SAITO Takehiko

チーム長 西藤 岳彦

ブタインフルエンザウイルス (SIV) は、オルソミクソ科A型インフルエンザウイルス属に属するウイルスです。A型インフルエンザウイルスは水禽などの野鳥が自然宿主ですが、豚や鶏などの家畜に感染したり、人の流行性感冒の原因ウイルスともなっています。ウイルス感染は、ウイルス表面上の赤血球凝集素 (HA) タンパク質が宿主細胞膜上の糖タンパク質や糖脂質に結合した糖鎖末端のシアル酸に結合することで開始します。鳥由来のインフルエンザウイルスはガラクトースに  $\alpha$  2,3結合したシアル酸 (SA  $\alpha$  2,3Gal) に優先的に結合するのに対し、人季節性インフルエンザウイルスは  $\alpha$  2,6結合したシアル酸 (SA  $\alpha$  2,6Gal) に優先的に結合します。豚の気管上皮細胞にはこれら両方のレセプターが発現しているため、豚は鳥と人の両方のウイルスに感染し、新型ウイルスの培養器になることがあります。

2009年に発生したパンデミック (H1N1) 2009ウイルスは、豚、鳥、人にそれぞれ由来するインフルエンザウイルスのキメラウイルスであったことがわかっています。このため、豚で循環しているウイルスのレセプター特異性が人型か鳥型かを知ることは新型ウイルス出現の事前察知としてとても重要です。インフルエンザウイルスの分離には、発育鶏卵あるいは犬腎臓由来 (MDCK) 細胞が用いられますが、発育鶏卵のしょう尿膜細胞にはSA  $\alpha$  2,3Galが高頻度に発現していることから、人ウイルスを発育鶏卵で分離するとSA  $\alpha$  2,3Galへの結合能が高くなることが知られてい

ます。しかしながら、これまでSIVの分離にどちらの培養基質を用いるべきかを示す実験的根拠はありませんでした。

我々は、タイでのSIV疫学調査で得た豚の鼻腔ぬぐい液 (タイ株: H1N1亜型) と栃木県で呼吸器症状を呈した豚から得られた肺検体 (栃木株: H1N2亜型) をそれぞれ発育鶏卵又はMDCK細胞に接種し、SIVを分離しました。得られた分離株のレセプター特異性を調べたところ、発育鶏卵で分離したウイルスはMDCKで分離したウイルスよりも高い  $\alpha$  2,3結合性を示すことがわかりました (図1)。それぞれのMDCK分離株のHA遺伝子は、臨床検体から直接PCRにより得たオリジナルのHA遺伝子と同一でした。一方、発育鶏卵分離株のHAタンパク質にはタイ株で190番目のアミノ酸、栃木株では225番目のアミノ酸にアミノ酸置換が認められました。これらのアミノ酸残基は、HAタンパク質のレセプター結合部位に位置していることから (図2)、発育鶏卵分離株で認められた  $\alpha$  2,3結合性の増強は、これらのアミノ酸置換によるものであると結論付けました。

本実験から、豚の体内で増殖しているSIV本来の性質を知るためには、発育鶏卵ではなくアミノ酸置換を誘導する可能性の低いMDCK細胞による分離が適切だということがわかりました。この知見は、SIVによる豚→人感染を監視するために重要なSIVの調査・研究に、大いに役立つものと考えられます。

掲載誌 Takemae et al., J Gen Virol. 2010; 91:938-948.

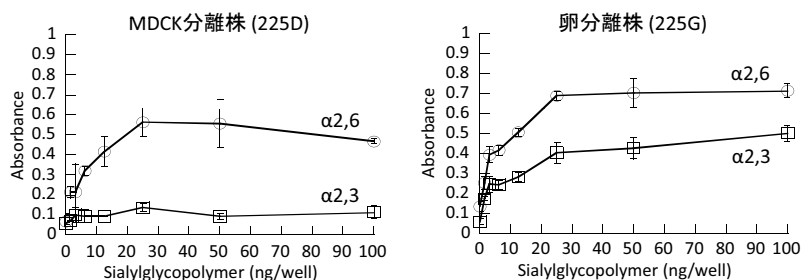


図1. 栃木株におけるシアル酸ポリマーを用いたレセプター特異性試験  
MDCK分離株と卵分離株のSA  $\alpha$  2,3Gal又はSA  $\alpha$  2,6Galに対する親和性を示す。

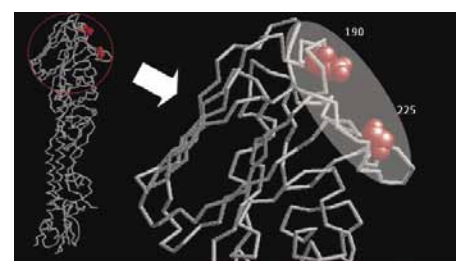


図2. HAタンパクの立体構造  
190番目と225番目のアミノ酸を赤色で示した。レセプター結合部位を網掛けにした。