

麻疹（はしか）ウイルスが「協力」して脳炎を引き起こす仕組みを解明

新規治療薬の開発やウイルス共通の進化メカニズム解明に期待

ポイント

- ① 麻疹ウイルスはまれに致死性の脳炎を引き起こすが、その発症メカニズムの解明が課題。
- ② 麻疹ウイルスの神経増殖能は膜融合タンパク質同士の相互作用（協力・干渉）が決める。
- ③ 治療薬の開発や、様々なウイルスに共通する進化メカニズムの解明に期待。

概要

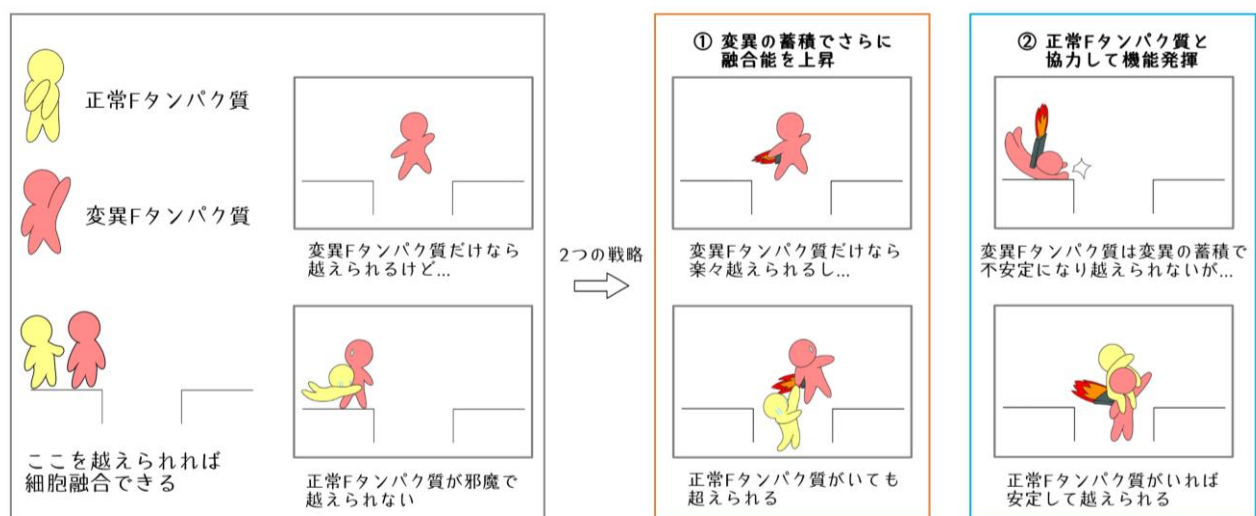
麻疹ウイルスは発熱と全身性の発疹を特徴とする麻疹（はしか）の原因ウイルスです。まれに脳に感染し、数年後に致死性の脳炎（亜急性硬化性全脳炎、Subacute sclerosing panencephalitis、SSPE）を引き起こしますが、本来、麻疹ウイルスは脳で増殖する能力を持ちません。したがって、麻疹ウイルスがどのように脳炎を発症させるのかは不明であり、そのメカニズムの解明が望まれていました。

今回、麻疹ウイルスが神経での増殖能を獲得して脳炎を引き起こす、新たな進化の仕組みが解明されました。

九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野の白銀勇太助教、同大医学部6年生の原田英鷹らの研究グループは、長崎大学高度感染症研究センターの柳雄介教授、京都大学医生物学研究所の橋口隆生教授、鈴木干城助教らと共同で、脳炎に由来する麻疹ウイルスの膜融合（F）遺伝子の解析を行いました。その結果、変異Fタンパク質と正常Fタンパク質の相互作用（協力または干渉）がウイルスの神経増殖能を決める重要なファクターであることをつきとめ、新たなウイルス進化メカニズムを明らかにしました。

今回の発見はFタンパク質の相互作用を標的としたSSPE治療薬の開発や、細胞への侵入に膜融合タンパク質を用いるウイルス（新型コロナウイルス、ヘルペスウイルスなど）に共通する進化メカニズムの解明に役立つことが期待されます。

本研究成果は米国のオンライン科学雑誌「Science Advances」に2023年1月28日（土）午前4時（日本時間）に掲載されました。



変異Fタンパク質が、正常Fタンパク質による干渉を克服して細胞融合を起こす2つの方法とは？

【研究の背景と経緯】

麻疹ウイルスは非常に強い感染力を持つ病原体で、発熱と発疹を特徴とする麻疹（はしか）を引き起こします。WHO の推計では 2021 年に世界で 900 万人が麻疹に罹患し、12 万 8 千人が命を落としました。麻疹には有効な弱毒生ワクチンが存在しますが、新型コロナウイルスのパンデミックにより発展途上国を中心にワクチン接種が後退し、その脅威はいまだに続いています。

麻疹ウイルスはまれに脳に持続感染し、数年後に亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis、SSPE）を引き起こします。SSPE になると数カ月から数年の経過で神経症状が進行し、最終的に患者は死に至ります。現在、SSPE を根治する治療法は存在しません。

不思議なことに、麻疹ウイルスは本来、免疫系の細胞や上皮系の細胞に感染するウイルスで、脳で増殖する能力は持ちません。したがって、麻疹ウイルスは患者の体内で変異し、脳炎を引き起こす能力を獲得しているはずですが、その進化メカニズムは不明であり、その解明が望まれていました。

【研究の内容と成果】

麻疹ウイルスは脂質二重膜（エンベロープ）に包まれたウイルスであり、細胞に侵入する際にエンベロープと細胞膜を融合させるための膜融合（F）タンパク質を持っています（図 1 A）。F タンパク質は三量体を形成し、構造変化により二つの脂質二重膜を融合させます（図 1 B）。

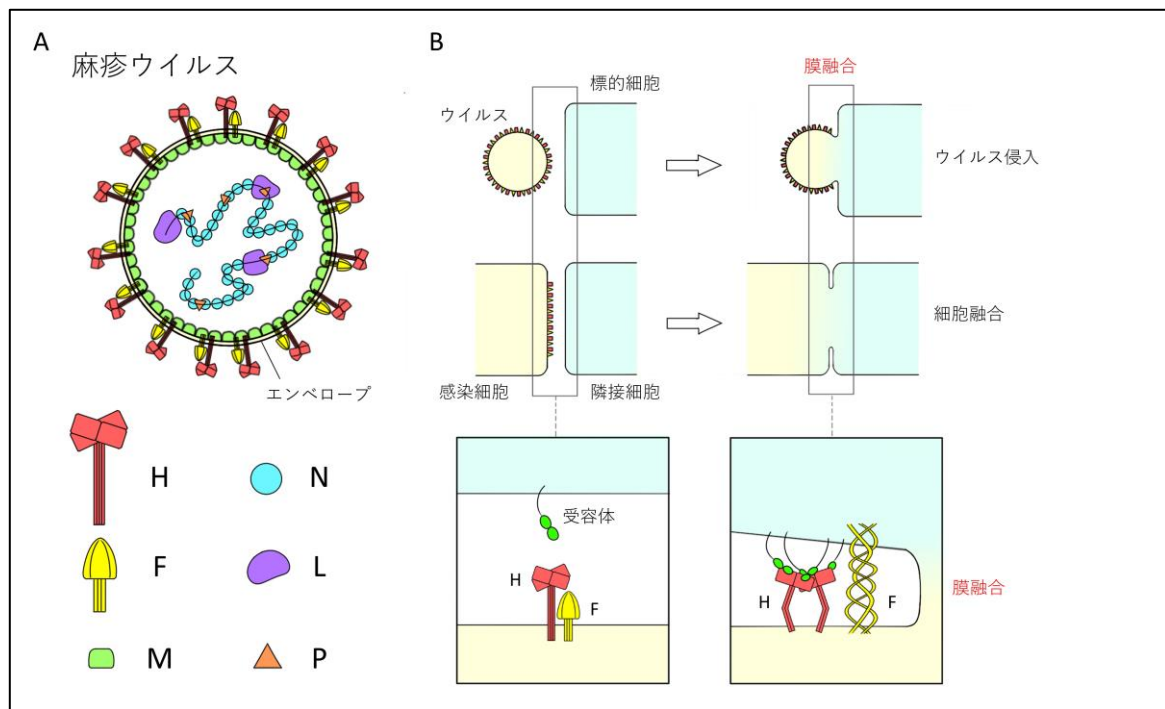


図 1 麻疹ウイルスの構造と F タンパク質の機能

(A) 麻疹ウイルスは脂質二重膜（エンベロープ）に覆われたエンベロープウイルスである。エンベロープ上には受容体結合タンパク質（H）と膜融合タンパク質（F）が存在する。

(B) H タンパク質と F タンパク質はウイルスエンベロープと標的細胞膜、または感染細胞と隣接する非感染細胞の融合を担う。その際、H タンパク質がまず受容体に結合し、その後、F タンパク質が構造を変化させ膜同士を融合する。F タンパク質は三量体を形成する。

私たちはこれまでの研究で、麻疹ウイルスは F 遺伝子に膜融合促進変異を獲得すると神経での増殖が可能になることを明らかにしてきました(1, 2)。これは機能の亢進した変異 F タンパク質の作用により神経シナプスにおける細胞融合が誘導され、脳内で感染ニューロンから非感染ニューロンへとウイルス

ゲノムが拡散するためです。

今回、私たちは SSPE 患者から分離された麻疹ウイルスの遺伝子解析を実施し、脳に持続感染する麻疹ウイルスの F 遺伝子には様々な変異が蓄積していることを見出しました。膜融合能測定系を用いてその機能を調べたところ、F 遺伝子への変異の蓄積により融合能が徐々に上昇する場合と、逆に融合能が低下してしまう場合があることが明らかとなりました。後者の結果は神経での増殖能が低下する方向にウイルスが進化していることを意味しており、単純な「適者生存 (survival of the fittest) ※¹」の考え方では説明のできないものでした。

私たちはこの矛盾を解決するため、神経細胞において変異 F タンパク質の作用によりシナプスで細胞間融合が起き、その結果として複数のウイルスゲノムが細胞から細胞へ同時に伝播する「集団伝播 (en bloc transmission) ※²」を引き起こすことに着目しました (図 2)。この条件下では変異 F タンパク質をコードするゲノムは正常 F タンパク質をコードするゲノムと同時に伝播するため、感染細胞では両タンパク質が共存していると考えられます (図 2)。

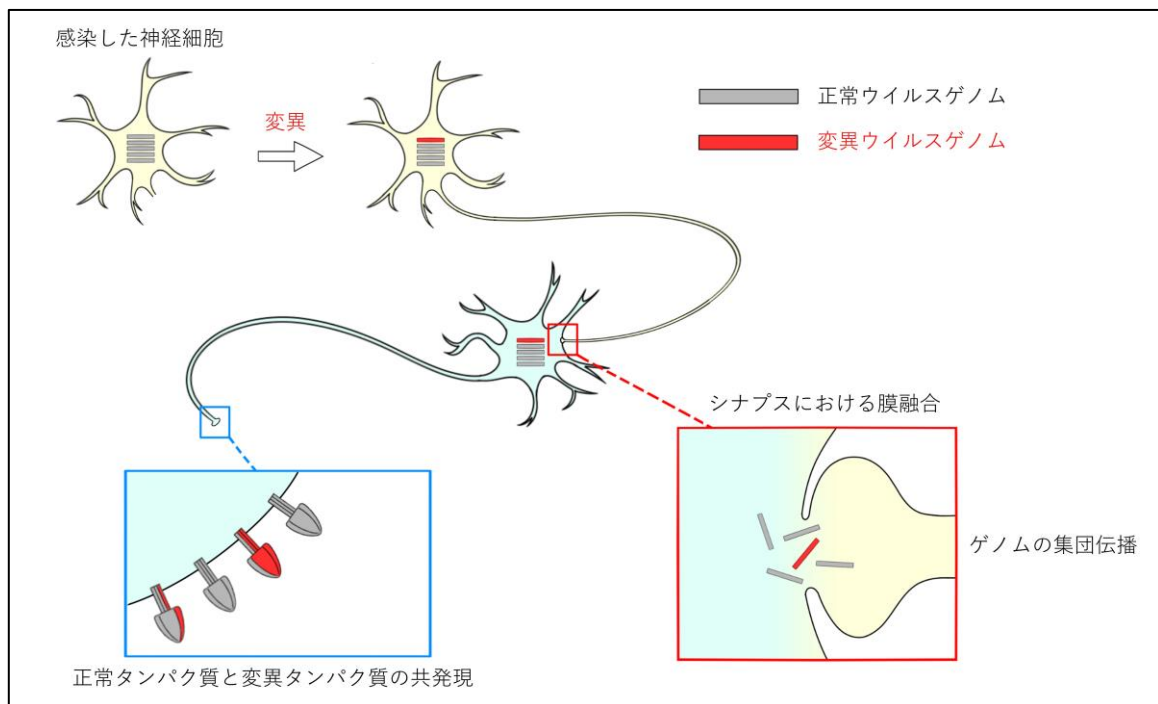


図 2 麻疹ウイルスゲノムの神経における集団伝播

F タンパク質の作用によってシナプスにおける膜融合が誘導され、複数の麻疹ウイルスゲノムが同時に次の神経細胞に伝播する (集団伝播)。この際、たとえ変異ゲノムが生じて、正常ゲノムと同時に伝播し、感染細胞では正常 F タンパク質と変異 F タンパク質が共発現する。

そこで、正常 F タンパク質を変異 F タンパク質と共発現させて、その融合能を解析しました。その結果、一般的な変異 F タンパク質は正常 F タンパク質とヘテロ三量体を形成することにより融合能が干渉を受けて抑制されますが、変異の蓄積により更に融合能が上昇することで、その抑制を克服することが分かりました (図 3)。また、驚くべきことに、融合能の低下した変異 F タンパク質は正常 F タンパク質と協力することで逆に融合能を高めることが明らかになりました (図 3)。したがって、単独では生存に不利のように見える変異 F タンパク質でも、正常 F タンパク質の共存下ではウイルスの神経増殖能を上昇させる機能を持つということになります。

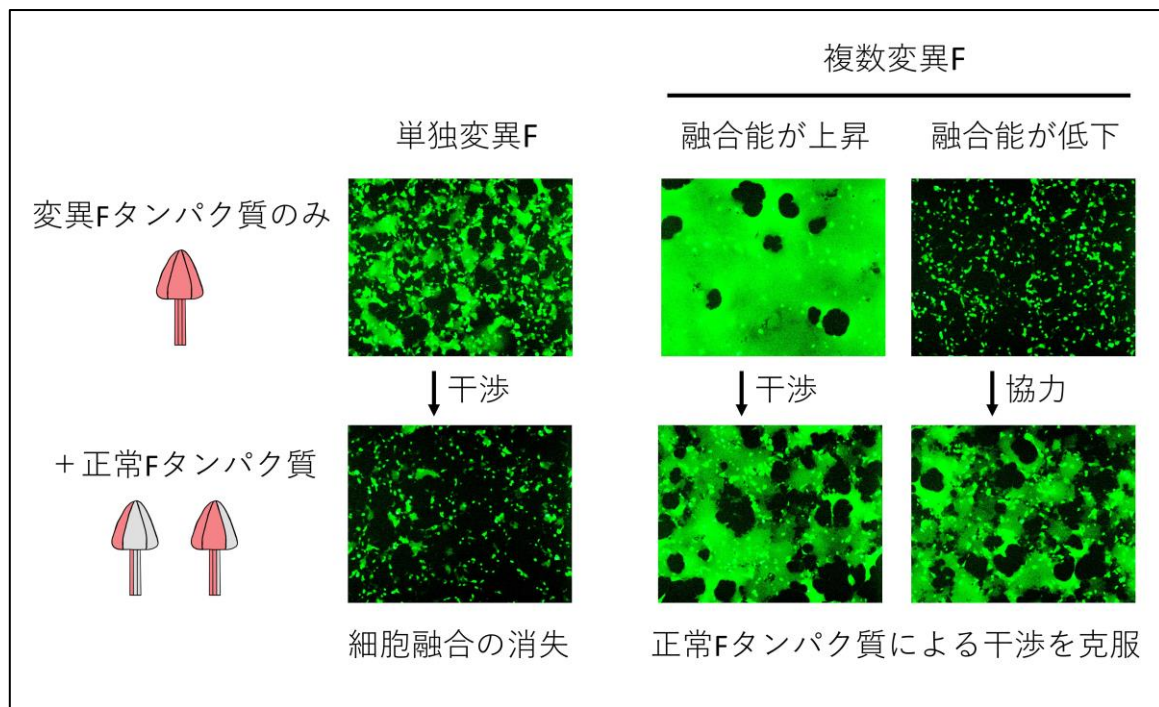


図3 正常Fタンパク質による干渉とその克服

単独の膜融合促進変異をもつFタンパク質の機能は正常Fタンパク質との共発現によりほぼ消失する。変異が蓄積することで融合能が増強したり、または正常Fタンパク質と協力する能力を獲得したりすることで、正常Fタンパク質による干渉（機能の抑制）が克服される。消失する。変異が蓄積することで融合能が増強したり、または正常Fタンパク質と協力する能力を獲得したりすることで、正常Fタンパク質による干渉（機能の抑制）が克服される。

このように、神経において麻疹ウイルスはFタンパク質に変異を蓄積し、ある時は自身の融合能を著しく高め、またある時は正常Fタンパク質と手を組む（協力する）ことにより、正常Fタンパク質による干渉を乗り越えて、最終的にSSPEを引き起こすことが分かりました。これは最も適応した単独のゲノムが選択される「適者生存」ではなく、複数のゲノムが集団内で相互作用して生み出す総合的な融合能がウイルスの生存を決定していることを意味しています。また、このような複雑な進化プロセスを経るために、SSPEでは感染から発症までの期間が長期に及ぶと考えられます。これらの研究成果はSSPE発症に至る麻疹ウイルスの進化メカニズムの理解を進めるとともに、集団伝播するウイルス全般の遺伝子型と表現型の関係を理解するうえで極めて重要な知見を提供するものです。

1. S. Watanabe, Y. Shirogane, Y. Sato, T. Hashiguchi, Y. Yanagi, New Insights into Measles Virus Brain Infections. *Trends Microbiol.* **27**, 164–175 (2019).
2. Y. Shirogane, R. Takemoto, T. Suzuki, T. Kameda, K. Nakashima, T. Hashiguchi, Y. Yanagi, CADM1 and CADM2 Trigger Neuropathogenic Measles Virus-Mediated Membrane Fusion by Acting in *cis*. *J Virol.* **95**, e00528-21 (2021).

【今後の展開】

今回の研究により、SSPEにおいては麻疹ウイルスの異なるFタンパク質の相互作用が重要な役割を果たしていることが明らかになりました。したがって、Fタンパク質間の相互作用を阻害する薬剤を探索することで、SSPE治療薬の開発につながると期待されます。ただし、現時点では基礎的な研究の段階であり、応用に至るには様々な問題を克服する必要があります。今後も継続して研究に取り組んでいくことが重要です。

また、膜融合タンパク質を持つウイルスは麻疹ウイルスだけではなく。ウイルス粒子が脂質二重膜に包まれるエンベロープウイルスには新型コロナウイルス、ヘルペスウイルス、ムンプスウイルスなど多くのヒト病原ウイルスが含まれており、いずれも膜融合タンパク質を有しています。これから更に研究を発展させ、今回明らかにした進化メカニズムが他のウイルスでも重要な役割を果たしている可能性を追求したいと考えています。

【用語解説】

(※1) 適者生存 (survival of the fittest)

生物進化論における自然選択のメカニズムを説明する用語。ここではウイルスのゲノムのうち最も増殖に有利な変異を持つゲノムが最終的に生き残るという考え方。

(※2) 集団伝播 (en bloc transmission)

ウイルスの伝播において、複数のゲノムをまとめて同一細胞内に侵入させ、感染を開始させる様式のこと。近年の研究により、様々なウイルスが集団伝播を促進するメカニズムを持ち、しばしばその感染力が増強されることが示されている。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20K07527, JP20H00507)、JSPS 研究拠点形成事業 (JPJSCCA20190008)、AMED (JP22wm0325002h)、化学及血清療法研究所、武田科学振興財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Advances

タイトル：Collective Fusion Activity Determines Neurotropism of an en Bloc Transmitted Enveloped Virus

著者名：Yuta Shirogane, Hidetaka Harada, Yuichi Hirai, Ryuichi Takemoto, Tateki Suzuki, Takao Hashiguchi, Yusuke Yanagi

DOI：10.1126/sciadv.adf3731