

2023年4月6日

新潟大学

ヒトパレコウイルスが細胞へ侵入し感染 するために必要な細胞膜蛋白質を同定

ヒトパレコウイルス3型（PeV-A3）（注1）は、子供や大人に発熱、上・下気道炎、胃腸炎、発疹などを引き起こすウイルスですが、時に新生児・早期乳児に敗血症（注2）や髄膜脳炎（注3）などの重症感染症を引き起こすことが大きな問題となっています。

新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野の渡邊香奈子准教授、同大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野の藤井雅寛教授（現・客員研究員）らの研究グループは、同大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野（齋藤昭彦教授）、同大学大学院医歯学総合研究科機能制御学分野（山下俊一助教、神吉智丈教授）、国立感染症研究所、金沢医科大学との共同研究で、MYADM（注4）蛋白質が、PeV-A3 が細胞に侵入し感染するために必須のヒト蛋白質であることを発見しました。本研究成果は、PeV-A3 感染症が重症化するメカニズムの解明および治療薬の研究開発につながると期待されます。

【本研究成果のポイント】

- MYADM が、PeV-A3 が細胞に侵入し感染するために必須な細胞蛋白質であることを発見しました。
- PeV-A3 は、細胞膜上の MYADM の細胞外領域に結合し、細胞に侵入し感染することを明らかにしました。

1. 研究の背景

PeV-A3 は、子供や大人に発熱、上・下気道炎、胃腸炎、発疹などを引き起こすウイルスですが、時に、新生児・早期乳児に敗血症や髄膜脳炎などの重症感染症を引き起こすことがあります。

ウイルス感染症が重症化するメカニズムを解明するためには、ウイルスが細胞に侵入し感染する際に利用する細胞蛋白質を発見することが不可欠ですが、PeV-A3 の場合は見つかっていません。

II. 研究の概要

今回、本研究グループは、PeV-A3 が細胞に侵入し感染するために必須の細胞蛋白質として MYADM (myeloid-associated differentiation marker) を世界で初めて同定しました。PeV-A3 はヒト由来の HuTu-80 細胞に感染しますが、HuTu-80 細胞の MYADM 遺伝子をノックアウト (MYADM-KO) して MYADM の発現を失わせると、この細胞に PeV-A3 は感染しなくなりました。PeV-A3 は、ヒト細胞と異なり、ハムスター由来の BHK-21 細胞に感染しませんが、BHK-21 細胞にヒト MYADM 遺伝子を導入すると (BHK-MYADM)、この細胞に PeV-A3 は感染するようになりました (図 1)。

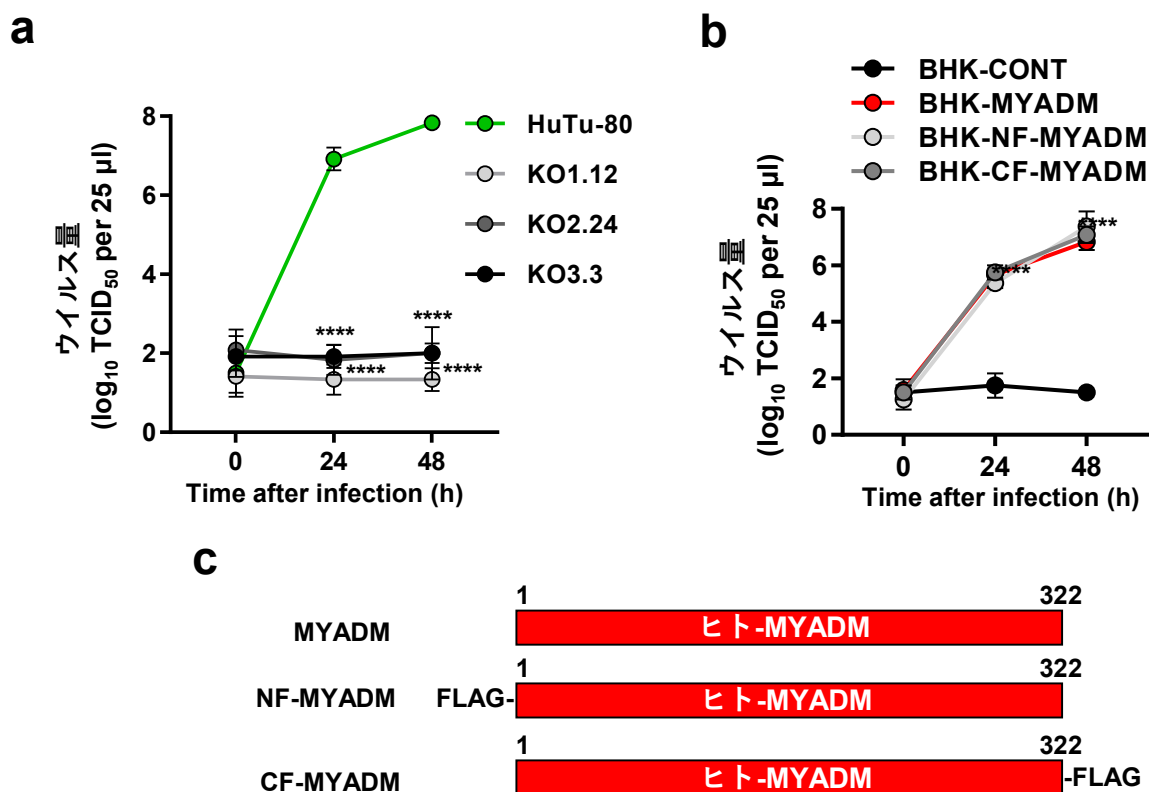
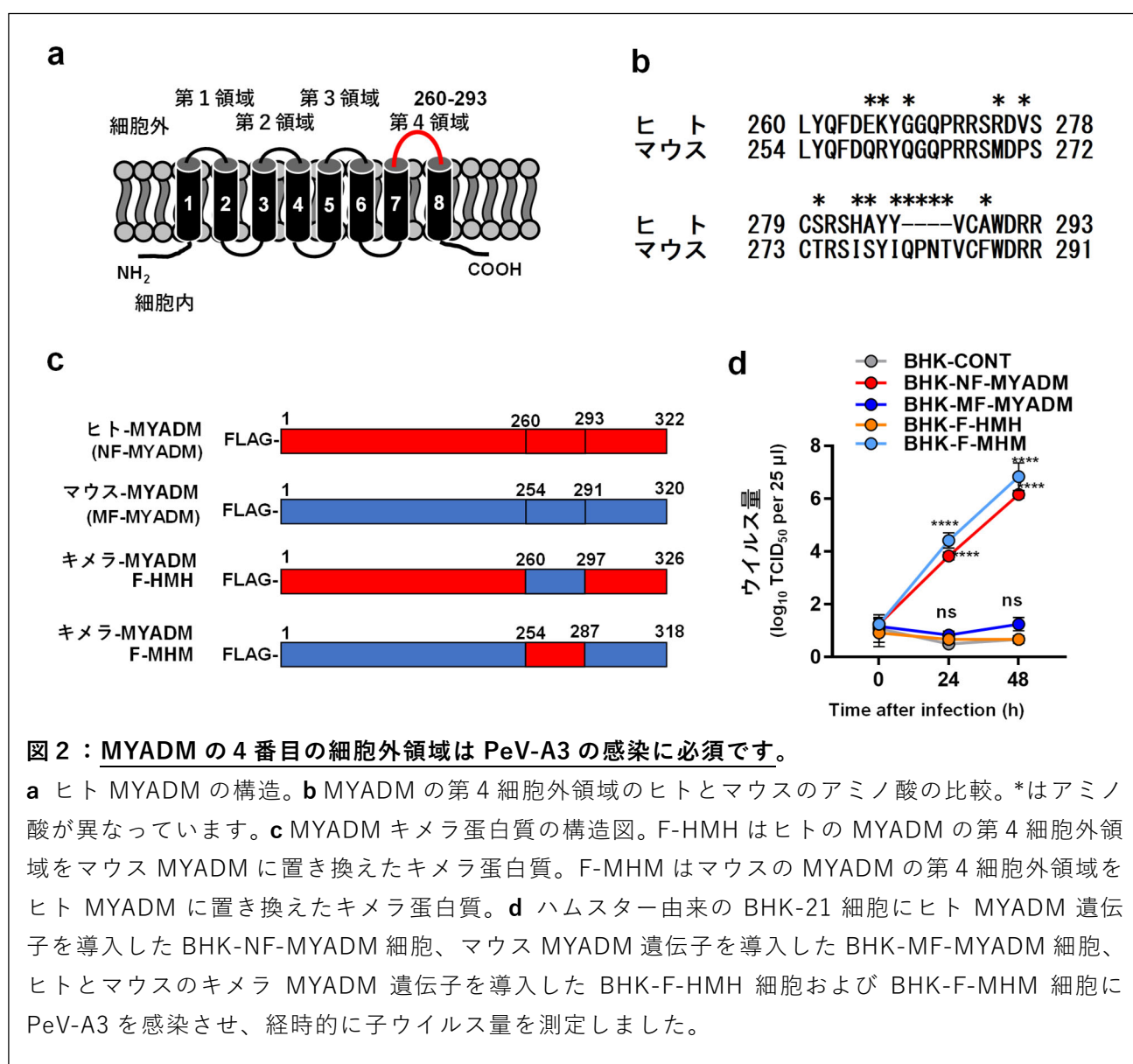


図 1 : PeV-A3 はヒト MYADM を発現する細胞に感染し、増殖します。

a MYADM 遺伝子の発現を失わせたヒト由来の HuTu-80 細胞 (MYADM-KO) に PeV-A3 を感染させ、経時的に子ウイルス量を測定しました。**b** ヒト MYADM 遺伝子を導入したハムスター由来の BHK-21 細胞 (BHK-MYADM、BHK-NF-MYADM、BHK-CF-MYADM) に PeV-A3 を感染させ、経時的に子ウイルス量を測定しました。**c** 3 種類のヒト MYADM 蛋白質の構造図。

マウスの細胞は、ハムスターの細胞と同様に、PeV-A3 に感染しません。PeV-A3 が感染できない BHK-21 細胞に、マウス MYADM 遺伝子を発現させても、PeV-A3 は感染しませんでした。そこで、ヒトとマウスの MYADM の PeV-A3 感染性の違いを解析しました。細胞に感染する際、ウイルスは細胞膜に存在する分子の細胞外領域に結合します。ヒトとマウスの MYADM は 4 つの細胞外領域を持っています (図 2 a)。ヒトとマウスの MYADM を比較したところ、4 番目の細胞外領域 (第 4 細胞外領域) に大きな違いがあり、マウス MYADM には、10 個のアミノ酸置

換と1つの挿入配列が存在しました(図2b)。そこで、ヒトとマウスのMYADMの第4細胞外領域のみを置換したキメラ蛋白質(注5)を作製しました。一つは、マウスMYADMの第4細胞外領域のみをヒトMYADMに置き換えたキメラ蛋白質(F-MHM)であり、もう一つは、ヒトMYADMの第4細胞外領域のみをマウスMYADMに置き換えたキメラ蛋白質(F-HMH)です(図2c)。これらのキメラ遺伝子をBHK-21細胞に導入し、PeV-A3の感染性を調べました。PeV-A3は、マウスMYADMをベースにしたヒトMYADMの第4細胞外領域を発現している細胞(BHK-F-MHM)に感染しました。一方、PeV-A3は、ヒトMYADMをベースにしたマウスMYADMの第4細胞外領域を発現する細胞(BHK-F-MHM)には感染しませんでした(図2d)。即ち、ヒトMYADMの第4細胞外領域がPeV-A3の感染に必須であることが示されました。



次に、PeV-A3のウイルス蛋白質が細胞に発現したヒトMYADMに結合するかどうかを検討しました。PeV-A3のVP0蛋白質は、ヒトMYADMに結合しましたが、マウスMYADMには結合しませんでした。更に、ヒトとマウスMYADMのキメラ蛋白質を用いて検討したところ、

PeV-A3 の VP0 蛋白質は、ヒト MYADM の第 4 細胞外領域に結合することが示されました。これらの結果から、PeV-A3 の VP0 蛋白質が MYADM の第 4 細胞外領域に結合し、PeV-A3 が細胞に感染することが分かりました。

次に、PeV-A3 が、HuTu-80 細胞以外のヒト細胞に感染するかどうかを調べました。PeV-A3 は、7 種類のヒト細胞のうち、5 種類に感染し、子ウイルスを産生しました。この 5 種類は、すべて、MYADM を発現していました。一方、Saos2 細胞は MYADM を発現しておらず、PeV-A3 には感染しませんでした。これらの結果は、MYADM が PeV-A3 のヒト細胞への感染に必須であることを支持しました。興味深いことに、Jurkat 細胞は MYADM を発現しているにもかかわらず、PeV-A3 には感染しませんでした。これらの結果は、PeV-A3 感染には、MYADM 以外の分子 (X) が必要であり、Jurkat は、この分子 X を持っていないことを示唆しました。

最後に、MYADM が PeV-A3 以外の PeV-A の感染に関与しているかどうかを、MYADM-KO 細胞および BHK-MYADM 細胞を用いて検討しました。その結果、MYADM は、PeV-A3 に加えて 5 種類の PeV-A (PeV-A1, A2, A4, A5, A6) の感染に必須であることが判明しました。

III. 研究の成果

今回、ヒト MYADM が、PeV-A3 が細胞へ侵入し感染するために必須の細胞蛋白質であること、その際、PeV-A3 は MYADM の第 4 細胞外領域に結合し、細胞に感染することを明らかにしました。この研究により、PeV-A3 感染症が重症化するメカニズムの解明と治療薬の開発につながることを期待されます。

IV. 今後の展開

今後は、ヒト MYADM を発現するマウスを作製し、このマウスを用いて、PeV-A3 重症化のメカニズムを解析していく予定です。また、MYADM を標的とした PeV-A3 治療薬の開発を計画しています。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2023 年 3 月 31 日、科学誌「Nature Communications」(IF: 17.694) のオンライン速報版に掲載されました。

論文タイトル: Myeloid-associated differentiation marker is an essential host factor for human parechovirus PeV-A3 entry

著者: 渡邊香奈子、岡智一郎、高木弘隆、セルゲイ アニシモフ、山下俊一、葛城美德、高橋雅彦、樋口雅也、神吉智丈、齋藤昭彦、藤井雅寛

doi: 10.1038/s41467-023-37399-8

VI. 謝辞

本研究は、JSPS 科研費 JP19K08294、AMED JP18fk0108018 の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注１）ヒトパレコウイルス（PeV-A）

PeV-A はピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される RNA ウイルスです。PeV-A には 19 の遺伝子型（PeV-A1—A19、1 型～19 型）が存在します。臨床検体からは、PeV-A1（1 型）と PeV-A3（3 型）が最も多く検出されます。PeV-A1 および PeV-A3 はともに、乳幼児に発熱、上・下気道炎、胃腸炎、発疹などを引き起こします。一方で、PeV-A3 は、時に、新生児・早期乳児に重症の感染症を引き起こします。

（注２）敗血症

ウイルスや細菌の感染症が原因となって、炎症が全身に広がり、熱や心拍数が増えたり、手足が冷たくなったり、血液が全体にうまく運ばれないなどの全身の症状が起きている状態。

（注３）髄膜炎

髄膜炎と脳炎が一緒にみられ、ウイルス感染などでみられる病態。髄膜炎とは脳や脊髄を包んで保護している髄膜に炎症が起きた病態。脳炎は脳に炎症が起きた病態。

（注４）MYADM（myeloid-associated differentiation marker）

MYADM は細胞膜に存在する 8 回膜貫通型の蛋白質です。造血幹細胞が骨髄系細胞に分化する際に発現量が増加する蛋白質として同定されました。MYADM は免疫および炎症反応に関与することが示されています。

（注５）キメラ蛋白質

2 つの異なる分子の融合蛋白質です。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野

客員研究員 藤井 雅寛（ふじい まさひろ）

E-mail : fujiimas@med.niigata-u.ac.jp