

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の原因ウイルスの受容体構造を解明 －病原性やワクチンに関して新知見－

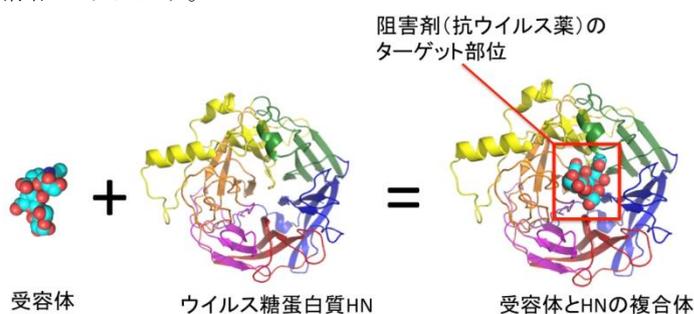
■背景

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ、ムンプス）は、日本だけでも小児を中心に毎年数十万人の患者が出ている重要な全身性ウイルス感染症です。臨床的特徴として2日以上持続する急性耳下腺腫脹が挙げられ、無菌性髄膜炎、感音性難聴、脳炎、精巣炎、卵巣炎、膵炎など種々の合併症を引き起こします。入院加療を要する髄膜炎の合併は特に重要で、流行性耳下腺炎と診断された患者全体の1～2%が発症します。また、ムンプス難聴は患者の0.1～1%にみられ、日本で年間700～2,300人が発症していると推定されています。

ムンプスワクチン接種でも、無菌性髄膜炎（頻度：0.01-0.1%）やムンプス脳炎（頻度：0.0004%）が低頻度ながら副反応として報告されています。現在、我が国ではムンプスワクチン接種は定期接種ではなく任意接種となっているため、ワクチン接種率は20%以下と低く、およそ4年に一度の全国規模の流行を今も繰り返し、社会問題となっています。

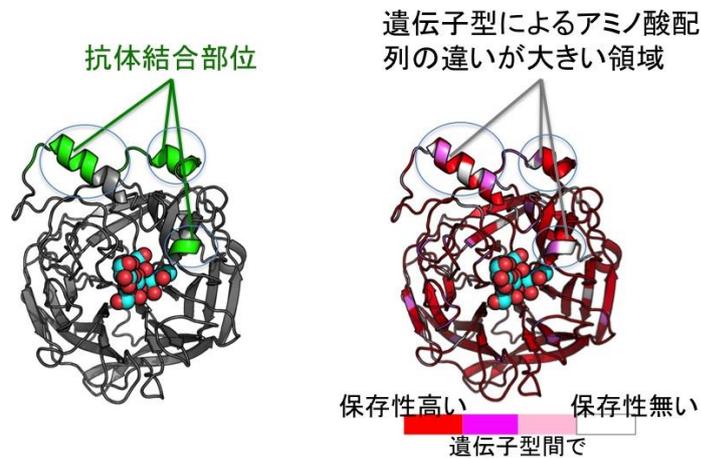
■内容

今回、ウイルス学的実験と構造生物学的実験、コンピュータ科学計算、生化学的実験を組み合わせ研究を行い、ムンプスウイルスがヒトに感染するために利用する受容体が単純なシアル酸ではなく、 α 2,3-結合型シアル酸を含む3糖（シアル酸-ガラクトース-グルコース（またはN-アセチルグルコサミン））構造が必要であることを解明しました。受容体とはウイルスが人に感染する際に利用する、細胞上に発現している分子のことで、分子が特定できると病態の解明が大きく進展します。また、研究グループは受容体とウイルス糖蛋白質HNが結合した状態を原子レベルで可視化することにも成功しました（図1）。受容体とウイルス糖蛋白質HNは鍵と鍵穴の関係にあることから、その詳細な結合様式が明らかになることで、阻害剤（抗ウイルス薬）の開発に大いに役立ちます。さらに、流行性耳下腺炎のワクチン接種を受けた人や過去に感染歴がある人でもウイルスに感染してしまう現象が報告されています。その理由の一つが、12種類あるムンプスウイルスの遺伝子型間で、ウイルス糖蛋白質HNのアミノ酸配列の違いが特に大きい領域に抗体が出来やすいためである（抗体がウイルス感染を阻害できる全ての遺伝子型に共通で重要な部位に出来にくい）ことが、今回明らかとなりました。（図2）。これは、今後のワクチン改良に向けて重要な情報になります。



(図1)

細胞表面にある受容体構造にウイルス表面にある糖蛋白質HNが結合することがきっかけとなり、ウイルスがヒトの細胞に侵入します。その構造を原子レベルの分解能で可視化することに成功しました。



(図 2)

遺伝子型によるアミノ酸配列の違いが特に大きい領域に対して抗体が出来やすい（抗体がウイルス感染を阻害できる全ての遺伝子型に共通で重要な部位に対して出来にくい）ことで、既感染者やワクチン接種者であっても一部がムンプスウイルスに感染すると考えられます。

■効果・今後の展開

近年、欧米を中心に、HIV やインフルエンザウイルスなどでウイルス糖蛋白質の原子レベルでの形に基づいてワクチンや抗ウイルス薬の開発・改良が進められています。今回、ムンプスウイルスの受容体を解明し、糖蛋白質との複合体構造が原子レベルの解像度で明らかになったことにより、流行性耳下腺炎についても同様の手法でのワクチンや抗ウイルス薬の開発・改良への道が開かれました。本研究成果は、Protein Data Bank を通じて一般公開されます。現在、九州大学の柳教授、橋口准教授らの研究グループは阻害剤探索の研究も進めています。

■発表論文

論文名：“Trisaccharide containing α 2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus”

著者名：Marie Kubota, Kaoru Takeuchi, Shumpei Watanabe, Shinji Ohno, Rei Matsuoka, Daisuke Kohda, Shin-ichi Nakakita, Hiroaki Hiramatsu, Yasuo Suzuki, Tetsuo Nakayama, Tohru Terada, Kentaro Shimizu, Nobutaka Shimizu, Yusuke Yanagi & Takao Hashiguchi

雑誌名：*Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 10.1073/pnas.1608383113