

マイナス鎖RNAウイルス感染と宿主自然免疫の攻防を解き明かす

研究者所属・職名 : 医系科学研究科・准教授

ふりがな いりえ たかし

氏名 : 入江 崇

主な採択課題 :

- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「感染個体における不完全ウイルス粒子発生の意義」\(2019-2020\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「新コンセプト『ワクチン+アジュバント』ハイブリッドウイルスベクターの開発」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(B\)「パラミクソウイルス感染における自然免疫の誘導、回避、病原性発現の統合的理解の構築」\(2016-2018\)](#)

分野 : ウイルス学

キーワード : センダイウイルス、(-)鎖RNAウイルス、自然免疫、持続感染、欠損ウイルス、ワクチン

課題

● **なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)**

自然免疫は、感染早期に病原微生物を排除する最初の免疫であり、この生体防御機構と病原微生物の間で様々な攻防が繰り返されていることが明らかにされてきた(図1)。しかし、例えば実際のウイルス感染で自然免疫が何を認識して発動しているのかなど、その詳細が正確に理解されていない部分も多く残されており、より正確で矛盾の無い理解の構築が必要であると考えた。また研究の過程で、ウイルス複製の際に生じる僅かな変異によって、ウイルス集団の構成、病原性、宿主応答、感染の持続性などに大きな変化を与えるウイルスが偶発的に発生し得ることを見出した。このようなウイルスが生じる仕組みや意義を解明したいと考えた。

● **研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)**

本研究では、マイナス鎖RNAウイルスのプロトタイプの一つで、齧歯類の呼吸器病ウイルスであるセンダイウイルスをモデルに、蛋白質レベルから組換えウイルスを用いた培養細胞及び動物個体レベルでの実験など、様々なレベルで様々な技術での解析を行っている。また、組換えウイルス作製技術により作出した遺伝的多様性の低いウイルス材料から、その遺伝的多様性を連続継代により拡大させ、想定した性質のウイルスを獲得する実験では、特に遺伝的多様性を高める継代方法の検討や、ウイルス集団からの単一ウイルスの分離などに困難を要した。

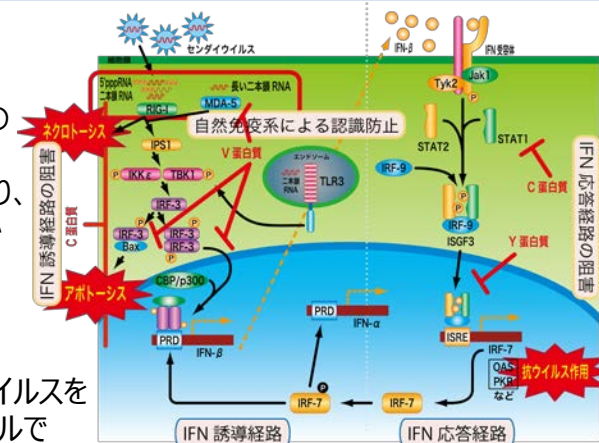


図1 センダイウイルス感染と宿主I型IFN系との関係

マイナス鎖RNAウイルス感染と宿主自然免疫の攻防を解き明かす

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

- 1) センダイウイルスがI型インターフェロン (INF) 系 (図1) に対して様々な作用点で抑制能を発揮し、抗ウイルス状態が誘導されるのを強固に阻止していることを明らかにした。
- 2) しかし、I型IFN系に対する抑制能を欠かせた組換えウイルス作出しても、この感染によって必ずしもI型IFN発現は誘導されない。その理由として、多くのRNAウイルスの感染では、細胞質内のセンサー分子RIG-Iによりウイルス由来RNA分子が認識されI型IFNが誘導されるが、正常なウイルス感染では、そもそもRIG-Iに認識される様なウイルス由来RNA分子がほとんど産生されていないことを見出した。また一方、強力なRIG-Iリガンドとなる二本鎖RNA構造を取るようなRNA分子がウイルス複製時に異常産生されると、I型IFN発現が強力に誘導されることを明らかにした。
- 3) この異常なRNA分子の1つとして、コピーバック型欠損ゲノムRNA (cbDI RNA) を同定した。また、これを恒常的に産生するウイルスクローン (SeV-cCdi) の単離に世界で初めて成功し、その責任変異の同定から、このような性質のウイルスがウイルス複製中に生じる偶発的な変異によって発生し得ることを明らかにした (図2)。
- 4) 自然免疫系を惹起する微生物由来分子がワクチンアジュバント活性を持つことが知られているが、既存ワクチンの効果が上記ウイルスクローンにより著しく増強されることを見出した (図3)。
- 5) センダイウイルスの様な急性感染性呼吸器病ウイルスにおいて、その複製時に発生する偶発的な変異により、感染性を保持した持続感染性ウイルスが生じ得ることを見出した。

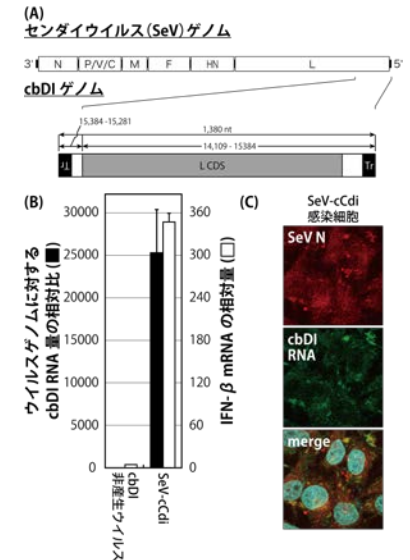


図2 SeV-cCdi感染におけるcbDI RNA産生とIFN-β誘導
A: cbDI RNAの模式図
B: cbDI RNA産生とIFN-β誘導の関係
C: cbDI RNAの細胞内局在

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

- 1) 上記の様な、ウイルス複製時の偶発的な変異により発生する、異常RNA産生性や持続感染性などの特徴的な性質を持ったウイルスについて、その性質が獲得、発揮される分子メカニズムを解明したい。また、このようなウイルスの希な発生に秘められた意義を明らかにしたい。
- 2) またこれらのウイルスの、ワクチン開発やその他ウイルスベクター開発への応用展開を進めていきたい。

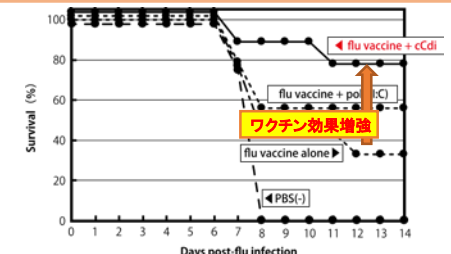


図3 SeV-cCdiによるワクチン効果の増強