187 麻疹ウイルスの宿主・非宿主神経病原性獲得メカニズム

九州大学 大学院医学研究院 ウイルス学分野　　白銀　勇太

【目的】麻疹ウイルス（MeV）はヒトに高熱と発疹を特徴とする麻疹（はしか）を引き起こす病原体であり、パラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属するエンベロープウイルスである。MeV は一般的に中枢神経病原性を持たないが、稀に患者脳内での増殖能を進化させ、急性感染から数年後に致死性の亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を引き起こす。私たちはMeV が融合タンパク質 F に変異を獲得することで受容体利用能が拡大し、神経受容体 CADM1/2 を利用できるようになることを明らかにしてきた（Shirogane et al., J. Virol. 2021, Takemoto et al., J Virol. 2022, Shirogane et al., Sci Adv. 2023）。また、変異 F を持つウイルスは本来の宿主ではないげっ歯類での神経病原性も獲得する。

本研究の目的は、MeV における宿主 CADM1/2 の利用能が神経病原性に与える影響を明らかにし、また、SSPE 分離株の持つ多重変異 F 遺伝子の受容体利用能を含む詳細な機能解析、および野生型ウイルスの神経での人工的な進化実験、およびゲノム解析を実施することで、モルビリウイルスが脳炎発症および種の壁を越える進化メカニズムについて明らかにすることである。

【方法】1. MeV の受容体結合タンパク質（H）の CADM1/2 との相互作用に重要な領域を同定し、同部位にアラニン置換を導入して CADM1/2 利用能を失わせた組換え MeV（CADM ブラインド MeV）を作製した。CADM ブラインド MeV をマウス初代神経細胞やハムスターの脳に接種して、神経病原性に与える影響を評価した。

2. SSPE 患者から分離された MeV の配列情報をデータベース上で検索した。F 遺伝子に蓄積した変異をリストアップし、変異の蓄積により CADM1/2 を含む受容体利用能がどのように影響を受けるかを評価した。

3. 野生型の MeV を用いたプロスペクティブなウイルス進化実験を実施した。野生型の MeV をマウス初代神経細胞に接種し、経時的に獲得される変異をゲノム解析により同定し、機能評価を行った。

【結果】本研究により、1. CADM1/2 の利用能が MeV の神経病原性発揮に必要であることが明らかとなった（Takemoto et al., 2023, Journal of Virology）。また、2. SSPE 患者から分離された MeV の F 遺伝子には多数の膜融合促進変異が蓄積し、CADM1/2 以外の受容体利用能を獲得しており、MeV は多重変異獲得により神経での増殖能を更に高めて発症に至ることが示唆された（Hirai et al., 2025, Journal of Virology）。更に、3. 野生型の MeV が神経に感染すると、1 か月程度の短期間に F に様々な変異が導入されることが分かった。しかしながら、今回見つかった変異は MeV の融合能を変化させず、神経増殖に有効な変異が選択されるまでにはそれ以上の時間が必要であることも明らかとなった。

【発表】

1）　2023 年 9 月　　日本ウイルス学会、口頭発表（ワークショップ）
2）　2023 年 10 月　　iSeminar 異分野融合研究セミナー、招待講演
3）　2023 年 10 月　　日本神経感染症学会、招待講演
4）　2024 年 7 月　　ウイルス学キャンプ in 湯河原、招待講演
5）　2024 年 8 月　　阿蘇シンポジウム、招待講演
6）　2024 年 9 月　　あわじ感染と免疫国際フォーラム、招待講演
7）　2024 年 11 月　　日本ウイルス学会、ポスター発表
8）　2024 年 11 月　　日本生化学会、口頭発表（ワークショップ）
9）　Takemoto R, Hirai Y, Watanabe S, Harada H, Suzuki T, Hashiguchi T, Yanagi Y, Shirogane Y. Interaction of the Hemagglutinin Stalk Region with Cell Adhesion Molecule (CADM) 1 and CADM2 Mediates the Spread between Neurons and Neuropathogenicity of Measles Virus with a Hyperfusogenic Fusion Protein. J Virol. 2023 May 31;97(5):e0034023. doi: 10.1128/jvi.00340-23. Epub 2023 May 11. PMID: 37166307; PMCID: PMC10231178.
10）　Hirai Y, Takemoto R, Yanagi Y, Shirogane Y. Amino acid changes accumulated in the fusion protein allow neuropathogenic measles viruses to use a broad repertoire of host factors for cell fusion triggering. J Virol. 2025 Apr 7:e0230724. doi: 10.1128/jvi.02307-24. Epub ahead of print. PMID: 40192292.

現在の所属：東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 ウイルス制御学分野