

ブタインフルエンザウイルスの感染性獲得に必須な宿主因子の検索

国立感染症研究所ウイルス第三部・主任研究官 酒井 宏治

■ 目 的

豚由来インフルエンザウイルスは、ヒト-ヒト感染能を獲得後、2009年にH1N1pdm09としてパンデミックを引き起こした。近年、H1N1pdm09の遺伝子を有する北米豚由来H3N2のヒトへの感染事例が変異型H3N2(H3N2v、季節性H3N2とは区別するために変異型と命名)として報告され(ほとんどが豚-ヒト感染)、H3N2vのヒト-ヒト感染能獲得が危惧されている。申請者はこれまでに、季節性H1N1やH3N2、中国の低病原性H7N9のウイルス膜蛋白質HAが、宿主プロテアーゼTmprss2単独により、蛋白質分解性の修飾(HAの開裂)を受け、感染性を獲得することを明らかにした。更に、季節性H3N2については、HA開裂部位近傍の1アミノ酸変異による糖鎖欠失により、Tmprss2以外の他のプロテアーゼにより感染性を獲得することを証明した。この糖鎖欠失変異は、ヒトの季節性H3N2では稀(約1.2%)であるが、上述の北米豚由来H3N2及びH3N2vではほぼ全て保存されている。本申請では、H3N2vの生体内HA開裂プロテアーゼの解明を試みた。

■ 方 法

Tmprss2依存性の検証

Tmprss2を発現している通常のマウス(野生型マウス)とTmprss2遺伝子発現を欠損したマウス(Tmprss2遺伝子欠損マウス)の2系統のマウスに、H3N2vを経鼻感染させ、感染後の生存率、体重変動、肺でのウイルス力価の推移、HA開裂等を解析した。

Tmprss2以外の他のプロテアーゼ遺伝子候補の検索

病原性発現因子がTmprss2でない場合、Tmprss2遺伝子欠損マウス呼吸器で発現しているTmprss2以外のプロテアーゼの発現プラスミドを作製し、HAの開裂解析を実施した。

■ 結果および考察

H3N2vマウス馴化株では、野生マウスで著しい体重減少と致死が認められたが、Tmprss2遺伝子欠損マウスでは体重減少や致死は認められなかった。また、高力価ウイルス感染時においても、Tmprss2遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと異なり、致死は全く認められなかった。感染肺のウイルス力価では、Tmprss2遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比べ低かった。

野生型マウスでは効率的なHAの開裂が認められたが、Tmprss2遺伝子欠損マウスでは、低効率ながらHA開裂が認められた(Tmprss2以外の他のプロテアーゼでH3N2vのHAが開裂された)。しかし、そのHA開裂は低効率のため、野生型マウスのような致死的な病原性発現まで至らなかった。つまり、H3N2vのマウスでの病原性発現因子はTmprss2であると考えられた。

■ 結 語

本申請では、季節性H3N2で観察された、HA開裂部位近傍の8位糖鎖の欠失により、Tmprss2以外のプロテアーゼによる新たなHA開裂能を獲得するという事象に基づき、HA8位糖鎖の欠失しているH3N2vを用いて解析を実施した。本研究により、HA8位糖鎖を欠失するH3N2vのHAが開裂したことから、HA8位糖鎖欠失がTmprss2以外のプロテアーゼ利用能に関わる共通のウイルス側因子であると考えられた。