



東北大学



報道機関各位

2014年2月4日
東北大学大学院医学系研究科

急性呼吸器感染症の原因ウイルス株を解析

エンテロウイルス 68 型の抗原性・受容体特性を解明

【研究概要】

東北大学医学系研究科の押谷 仁（おしたに ひとし）教授（微生物学分野）と岡本 道子（おかもと みちこ）助教（微生物学分野）らのグループは、近年、世界的流行を起こしているエンテロウイルス 68 型（EV68）の抗原性および受容体結合性を初めて明らかにしました。

EV68 は 1962 年に急性呼吸器感染症の原因ウイルスとして初めて分離され、2000 年代前半まで希な検出のみ報告されてきましたが、その後、2000 年代後半になり世界各国で検出の報告が急増しました。しかし、EV68 流行の原因となったウイルス学的要因はいまだ明らかとなっていないままでした。東北大学医学系研究科微生物学分野・大学院生の今村 忠嗣（いまむら ただつぐ）が中心となり、ウイルスの抗原性^{注1}、および、ウイルスが細胞接着時に必要とする組織親和性に関わる受容体結合性^{注2}について解析を行った結果、近年流行した EV68 は過去に検出されたウイルス株とは大きく異なる抗原性を持ち、近年流行株も抗原性の異なる複数のウイルスで構成されている実態が明らかとなりました。また、EV68 は主に下気道^{注3}に分布する糖鎖^{注4}（ α 2-3 結合型シアル酸）よりも、上気道^{注3}に分布する糖鎖（ α 2-6 結合型シアル酸）に高い結合性をもつことが明らかとなりました。

本研究により、近年の EV68 の世界的流行には抗原性の異なるウイルス株の出現が関与している可能性が明らかになるとともに、EV68 がヒト上気道に親和性をもつ可能性が初めて示されました。本研究で得られた知見は、今後、EV68 による流行発生機序および感染病態の解明につながることを期待されます。

本研究内容は 2014 年 2 月 6 日（東部標準時）に Journal of Virology の Online 版に公開予定となっています。

【研究の背景】

エンテロウイルス 68 型 (EV68) は、1962 年米国カリフォルニアにおいて下気道感染症の症状を呈した小児患者から初めて検出されました。以降、EV68 は 2000 年代前半まで非常にまれにしか報告されてこなかったウイルスでした。しかし、本研究グループは、フィリピン熱帯医学研究所との共同研究において、2008 年から 2009 年にかけて、フィリピンにおいて死亡例 2 例を含む小児の重症肺炎患者 21 例から EV68 を検出しました。その後、この EV68 が特に重症呼吸器感染症の患者から検出されたという報告が世界各地から相次いでいます。しかし、このような近年の EV68 流行の原因と考えられるウイルス変化はいまだ明らかになっていませんでした。

【本研究における発見とその重要性】

本研究グループは EV68 の流行および重症化に影響する可能性のある受容体結合性および抗原性に着目して解析を行いました。受容体結合性の解析にはグリカンアレー法^{注5}を使用し、また抗原性解析には、近年流行した EV68 ウイルス株に対する抗血清を作成するとともに、作成抗血清を使用して赤血球凝集阻止試験^{注6} (HI 試験) および中和試験^{注7} (NT 試験) を行いました。その結果、受容体解析により、ウイルス株の検出年に関わらず、解析に使用した全ての EV68 が下気道に分布する α 2-3 結合型シアル酸糖鎖よりも上気道に分布する α 2-6 結合型シアル酸糖鎖に高い結合性を有することが明らかとなりました (図 1)。また、抗原性解析の結果、近年検出された EV68 分離株は 1962 年に検出された初代分離株と大きく異なる抗原性を持ち (図 2)、さらに近年流行したウイルス株間でも抗原性に多様性があることが明らかとなりました (図 3)。本研究により、近年の EV68 流行には抗原性の異なる株の出現が関与している可能性が示されるとともに、EV68 が α 2-6 結合型シアル酸糖鎖への結合により上気道親和性を持つ可能性が初めて明らかとなりました。

本研究の端緒となる 2008 年から 2009 年にかけての EV68 の流行を世界に先駆けて検出し、また本研究に用いた分離株を検出したのはフィリピン・レイテ島にある Eastern Visayas Regional Medical Center (東ビサヤ地域医療センター; EVRMC) などのタクロバン市およびその周辺に位置する医療機関でした。本研究グループはこの地域で 2008 年から継続して研究を行ってきましたが、タクロバン市およびその周辺地域は 2013 年 11 月 8 日の台風 30 号 (現地名 Yolanda) に

よって壊滅的被害を受け、EVRMC 内に本研究グループが整備した研究施設も強風と高潮で大破しました（写真）。本研究グループのメンバーは研究体制の再構築を行うとともに、東日本大震災の経験も生かし被災地の感染症コントロールを含む保健衛生全般の復興に協力しています。

(http://www.virology.med.tohoku.ac.jp/biseibutugaku_j/st.html)



本研究は感染症研究国際ネットワーク推進プログラム（J-GRID）・地球規模課題対応国際科学技術協力（SATREPS）および日本学術振興会（JSPS）の支援を受けて行われました。また、本研究は中部大学・生命健康科学部・生命医科学科・鈴木康夫 教授、山形大学医学部・感染症学講座・松寄葉子 准教授、山形県衛生研究所・微生物部・水田克巳 副所長、香川大学・研究推進機構・総合生命科学研究センター・糖鎖機能解析研究部門・中北慎一 准教授らとの共同研究として行われました。

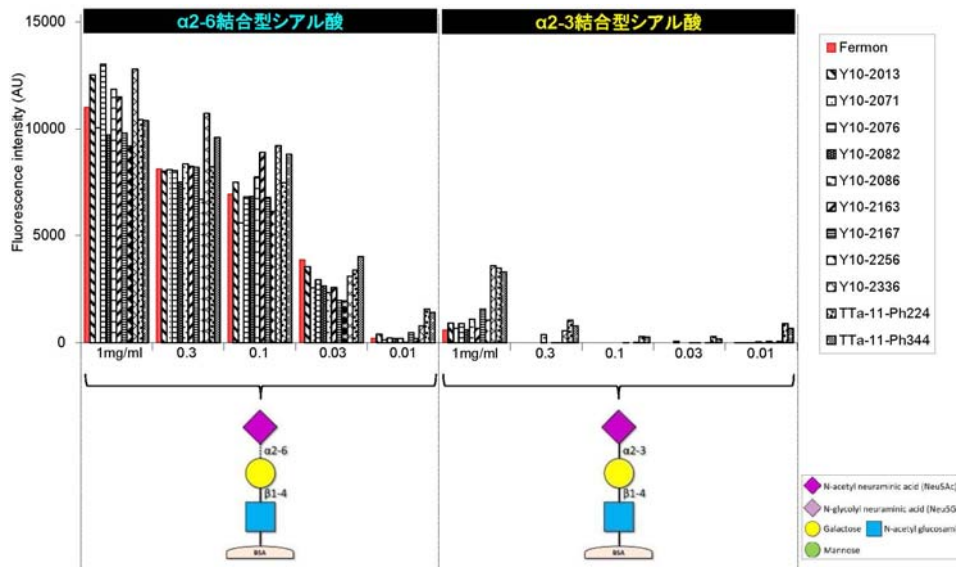


図 1. EV68 のシアル酸結合性

異なる 5 段階の量 (1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.1mg/ml, 0.03mg/ml, 0.01mg/ml) で調整した 2 つの異なる糖鎖 (α 2-6 結合型および α 2-3 結合型シアル酸糖鎖) への EV68 の結合性をグリカンアレー法により測定した。すべてのウイルス株が α 2-6 結合型シアル酸糖鎖に対してより強い結合性を示した。

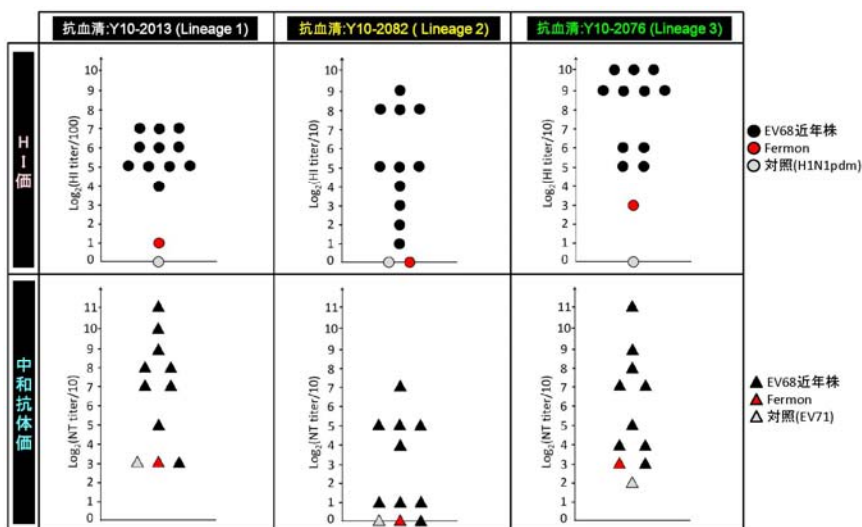


図 2. Fermon 株および近年検出された EV68 の抗原性

赤血球凝集阻止試験 (HI 試験) および中和試験 (NT 試験) の結果を示す。1962 年に分離された Fermon 株は、近年流行株で作成したいずれの抗血清に対しても交叉反応性が低く、Fermon 株の赤血球凝集阻止価 (HI 価) および中和抗体価 (NT 価) は、むしろ陰性対象として使用した EV68 以外のウイルス (HI 試験ではインフルエンザ A パンデミック 09 株、NT 試験ではエンテロウイルス 71 型) に近い値を示した。本結果より Fermon 株と近年検出された EV68 の間には大きな抗原性の隔りがあることが明らかになった。

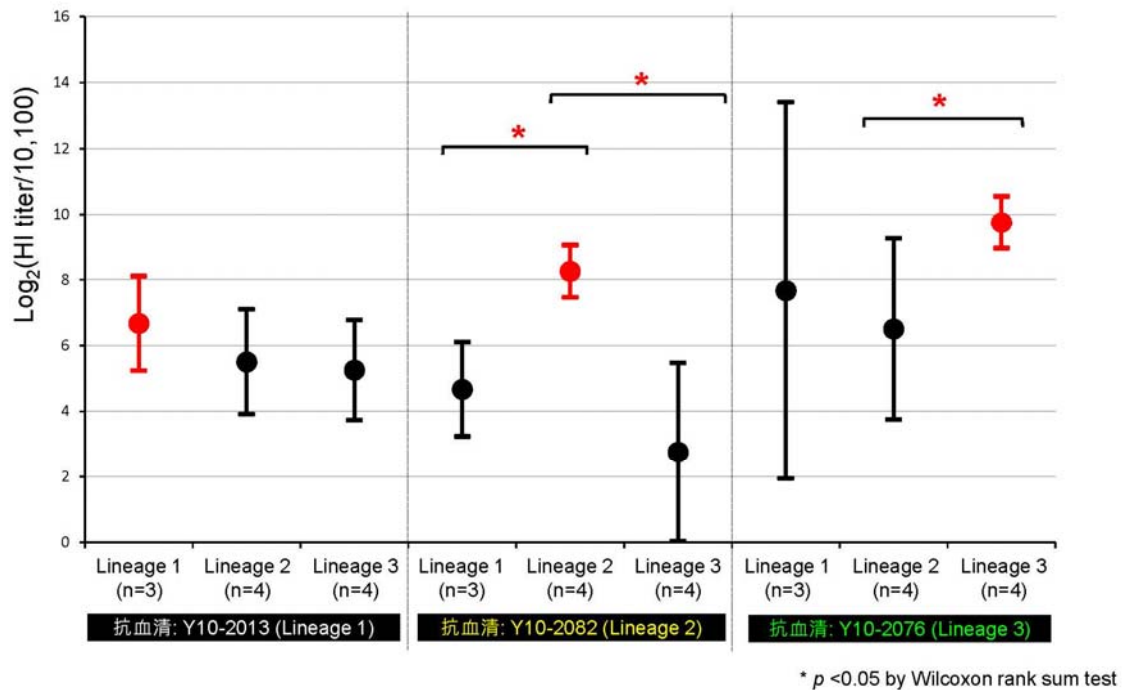


図 3. 近年検出された EV68 の抗原性

赤血球凝集阻止試験の結果を示す（エラーバーは 95%信頼区間、アスタリスクは有意水準 5%での統計学的有意差）。近年流行株間では遺伝子学的 3 系統； Lineage 1, 2, 3 の間で有意に赤血球凝集阻止価（HI 価）の分布に違いがあり、近年流行株が抗原性の異なる複数のウイルスタイプで構成されていることが明らかとなった。

【用語説明】

注1. ウイルス抗原性：ウイルスがヒト体内で免疫応答を引き起こす性質。特に免疫により産生された抗体が反応するウイルス表面のタンパクの性状。

注2. 受容体結合性：ウイルスが細胞に感染する際に、細胞に結合する能力。受容体への結合によってウイルスが細胞表面に接着し、その後細胞内への侵入がおこる。

注3. 上気道・下気道：気道のうち、鼻から喉頭までを上気道、気管支から肺胞までを下気道という。

注4. 糖鎖：様々な種類の糖（単糖）が共有結合的に連なった化合物。細胞外表面に多く存在する。

注5. グリアンカラー法：ガラススライド上に複数種類の糖鎖をスポットし、その上からウイルスを加えると親和性がある糖鎖と結合する。その後、そのウイルスに対する特異抗体および蛍光標識した二次抗体と反応させることで、ウイルスと特定の糖鎖との結合の程度を蛍光度として測定する。

注6. 赤血球凝集阻止試験：赤血球凝集性を有するウイルスとそのウイルスに対する特異抗体を混合した際、赤血球凝集性が抑制される程度から特異抗体の反応性を評価する方法。

注7. 中和試験：ウイルスとそのウイルスに対する特異抗体を混合して細胞培地に接種した際、ウイルスの増殖が抑制される程度から特異抗体の反応性を評価する方法。

【論文名】

タイトル : Antigenic and receptor binding properties of Enterovirus 68.

(エンテロウイルス 68 型の抗原性および受容体結合性)

掲載予定論文 : Journal of Virology

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

教授 押谷 仁 (おしたに ひとし)

電話番号 : 022-717-8213

Eメール : oshitanih@med. tohoku. ac. jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

ファックス : 022-717-8187

Eメール : hinada@m. tohoku. ac. jp