



「ポリオウイルスの複製と病原性発現機構」

(平成 12～16 年度特別推進研究「神経細胞特異的ポリオウイルス感染機構と病原性」)

所属 (当時)・氏名：東京大学大学院医学系研究科・教授・野本明男
(現所属) (財) 微生物化学研究会・理事長、微生物化学研究所・所長

1. 研究期間中の研究成果

・背景

ポリオウイルス (PV) は、人に経口感染した後、特異的な体内伝播により、中枢神経系の運動神経細胞に達し、その機能を感染により破壊する。その結果、感染者の四肢にマヒが生じる。霊長類のみが持つ PV 受容体 (PVR) を介し感染が成立する。ヒト PVR 遺伝子を持つトランスジェニック (Tg) マウスは PV 感受性を示し、PV の感染モデルとして確立していた。この Tg マウスを用い、PV の特異的な体内伝播の機構および神経細胞への病原性発現機構を分子レベルで解析する準備が整っていた。

・研究内容及び成果の概要

体内伝播経路として知られていた 2 つの経路に着目した。一つは血液脳関門 (BBB) 透過、もう一つは骨格筋からの逆行性神経軸索輸送である。前者については、PVR 非依存的経路であり、トランスウェルを使用した *in vitro* 実験系の構築に成功した。後者については、PV はシナプスで PVR 依存的にエンドサイトーシスされ、PV を含むエンドソームは、PVR の細胞質領域とダイニンサブユニットとの親和性により微小管に沿って運ばれることを証明した。また、ウイルスのトロピズムの決定に、ウイルスが持つ IRES のトロピズムが関与していることを証明した。さらに、神経細胞は PV に対し、抵抗性を示すことを発見し、その分子メカニズムを解析した。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

BBB 透過機構の *in vitro* 研究を進め、PV がトランスフェリン受容体 (TfR) を介した、トランスサイトosisにより、血中から中枢神経系に侵入することを見出した。さらに、この相互作用に関与する TfR 上のペプチドの同定などを行った。逆行性軸索輸送には、種々のメカニズムが関与しており、シナプスからの取り込まれ方により、輸送速度が決定すると予想された。また、神経細胞は PV の 2A タンパク質に抵抗性を示すこと、2A タンパク質は、ウイルス粒子生成には必須ではないことも証明した。

・波及効果

現在、BBB 透過メカニズムの解明を主に行っているが、このことが、物質を中枢神経系に移行させるための新たなドラッグデリバリーシステムへと発展する可能性が高い。また、PV 研究で明らかとなった成果は、向神経性ウイルスに一般的に当てはまる原理である可能性が高く、神経性ウイルスの病原性研究に寄与するところが大きいと考える。

【科学研究費補助金審査部会における所見】

本研究では、ポリオウイルス感染の分子機構について3つの成果を挙げている。すなわち、神経細胞がポリオウイルスに抵抗性を持つことの発見、血液脳関門透過に関する *in vitro* 実験系の確立、骨格筋から中枢神経への逆行性軸索輸送経路を検証するための実験系の確立である。研究期間終了後、これらの研究成果を基盤としてそれぞれの研究を順調に進展させ、神経細胞のポリオウイルス抵抗性については、ポリオウイルスの複製に重要なウイルス蛋白である 2A プロテアーゼに抵抗性があることを明らかにした。

また、血液脳関門透過には、トランスフェリン受容体を介したトランスサイトーシス機構が関わることを明らかにし、結合に関与する受容体上ペプチドとウイルス粒子表面のペプチドとの同定に成功した。さらに、逆行性軸索輸送機構にはポリオウイルスレセプターを介するものと介さないもの、また速度にも違いがあることを明らかにした。以上の研究成果はポリオウイルスの個体での病原性発現機序の解明に挑戦し、理解を深めた重要な発見であり、本研究で行った研究が十分活かされ発展していることを示している。

研究代表者は、研究期間終了後に基盤研究（S）や特定領域研究の領域代表者を務めるなど、活発な研究活動を展開し、多くの新しい知見を得て、学界にも貢献している。研究期間終了後の発表論文や特別推進研究の論文の被引用回数は免疫学分野などウイルス学以外の分野でも広く引用され、一定の評価は得られているといえる。

また、本研究はポリオウイルスペプチドを利用した中枢神経系特異的なドラックデリバリーシステムの開発などにもつながる可能性を秘めており、社会還元としての今後の進展が期待できる。さらに、4名の大学教授就任を含め、本研究に携わっていた若手研究者の多くがその後研究職についており、人材育成の点でも高く評価できる。