

No.	25-3139	
Project Title	高病原性ウイルス感染によるインフラマソーム活性化に関する研究	
Principal Investigator	Shuzo Urata (Nagasaki University, National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases ・ Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Takeshi Ichinohe (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・ Associate professor)
	Project Member (s)	大森星楽 (ウイルス学分野 ・ 技術補佐員)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

2013 年から 2015 年にかけて西アフリカ地域で大規模に発生したエボラウイルス病の流行は、国際的にも大きな公衆衛生上の危機となり、累計で 2 万人以上の感染者と 1 万人を超える死亡者を生じさせるなど、極めて深刻な被害をもたらした。エボラウイルス感染症はヒトにおいて高い致死率を示すことで知られ、流行株や医療体制の状況によっては致死率が最大で約 90%に達することも報告されている。このような重篤な臨床経過の背景には、ウイルスの直接的な細胞傷害作用に加えて、宿主免疫応答の破綻、特にサイトカインの過剰産生、いわゆるサイトカインストームが重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、どのような分子機構によりこの過剰炎症が誘導されるのかについては、依然として不明な点が多く残されている。

これまでの動物モデルを用いた研究により、エボラウイルス感染に伴う過剰な炎症応答の中でも、とりわけ炎症性サイトカイン IL-1 β の異常な産生が病原性の増悪に寄与することが示唆されている (Hill-Batorski ら, J. Infect. Dis., 2015)。さらに、エボラウイルスがマクロファージに感染した際には、細胞内センサーである NLRP3 インフラマソームが活性化され、その結果として IL-1 β の成熟および分泌が誘導されることが報告されている (Halfmann ら, J. Infect. Dis., 2018)。これらの知見は、インフラマソーム経路がエボラウイルス感染症の病態形成において中心的な役割を担う可能性を示している。

本研究では、エボラウイルスの主要構造タンパク質の一つであり、ウイルス粒子形成および出芽に必須とされる VP40 に着目し、この分子が宿主細胞内のインフラマソーム活性化機構にどのように関与するかについて詳細な解析を行った。これまでに我々は、VP40 によるウイルス様粒子 (virus-like particle: VLP) 形成を特異的に阻害する低分子化合物を同定しており (Urata ら, Antiviral Res., 2022)、その作用機序の解析から、ミトコンドリア関連因子が標的として関与している可能性を見出している。この阻害剤は、ミトコンドリア膜電位に有意な変化を与えないこと、またアポトーシスに関与するカスパーゼ-3/7 の活性化も誘導しないことから、細胞毒性を伴わずに選択的に VP40 機能を抑制する特性を有していることが確認されている。

一方で、VP40 そのものの機能解析を進めた結果、このタンパク質が細胞内でミトコンドリアに局在する性質を持つこと、さらに NLRP3 インフラマソーム経路を介して IL-1 β の分泌を促進する作用を有することが明らかとなった。これらの結果は、VP40 が単にウイルス粒子形成に関与するだけでなく、宿主の炎症応答を直接的に制御し得る多機能タンパク質であることを示唆している。

今後の研究では、より生理的条件に近い感染モデルを用いた検証を進めるため、エボラウイルスのトランスクリプション／レプリコン様粒子 (transcription- and replication-competent virus-like particle: trVLP) システムを用いた感染モデルを、ヒト由来細胞株 293T および Huh-7 において構築する予定である。この系を利用することで、ウイルス感染に伴うインフラマソーム活性化や IL-1 β 発現の時間的・量的変化を詳細に解析することが可能となると期待される。さらに、本研究の枠組みを拡張し、同じく出血熱ウイルスとして知られるアレナウイルスについても検討を行う計画である。具体的には、高病原性ラッサウイルスの代替モデルとしてリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) やフニンウイルスの弱毒株である Candid#1 を用い、293T および Huh-7 細胞に加えて、ヒト単球系細胞株 THP-1 におけるインフラマソーム応答の誘導の有無やその特徴について解析を進める。これにより、異なるウイルス種に共通する炎症誘導機構およびその多様性を明らかにし、出血熱ウイルス感染症における重症化メカニズムの包括的理解につなげることを目指す。