

## 第 37 回日本小児感染症学会シンポジウム 2

ヒト・メタニューモウイルス感染症  
—病態解明とその制御に向けて—

菊 田 英 明\*

## はじめに

ヒト・メタニューモウイルス (hMPV) は 2001 年, RS ウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) と同様の臨床症状を呈する小児から発見されたウイルスである。このウイルスは, 以前からヒトの間で流行してきたウイルスであり, 普遍的に存在するが, 今まで発見されなかったウイルスである。hMPV は, ヒト以外の霊長類, 小動物に感染が成立するため, これら動物を使用して, hMPV 感染症の病態および免疫応答などが報告されてきている。今回, 動物の感染実験の結果と, ヒトの hMPV 感染症で得られた結果とを比較し解説する。

## I. hMPV の説明

hMPV は 13.35 kb の一本鎖 (-) RNA ウイルスで, パラミクソウイルス科 (Family *Paramyxoviridae*), ニューモウイルス亜科 (Subfamily *Pneumovirinae*), メタニューモウイルス属 (Genus *Metapneumovirus*) に属する<sup>1,2)</sup>。hMPV の遺伝子は, RSV に存在する 2 個の非構造蛋白を欠き, トリ・ニューモウイルスと同様に 8 個の遺伝子を持ち, 3' 側から N-P-M-F-M2-SH-G-L の遺伝子配列を示す。M2 には M2-1 と M2-2 の ORF が存在する。ウイルス表面には, F, G, SH 蛋白が存在する。F 蛋白は融合蛋白のことで細胞膜同士が融合し合胞体の形成に, G 蛋白はレセプターとの吸着に関連すると推定されている。しか

し, レセプターへの吸着に必要と考えられる G 蛋白が存在しなくとも, 感染が成立することから G 蛋白を介さない感染経路の存在が推測される<sup>3)</sup>。ウイルスの中央にはウイルス RNA とコンプレックスを形成する N, P, L 蛋白が存在し, N 蛋白は核蛋白でウイルス RNA とヌクレオカプシドを形成する。エンベロープとヌクレオカプシドの間には matrix protein である M 蛋白と M2 蛋白が存在する。遺伝子の系統樹解析から, RSV と同様に大きく 2 つのグループに分かれる。さらにそれぞれのグループが 2 つのサブグループに分かれる。塩基配列から予想される N, P, M, F, M2 蛋白のアミノ酸の配列は 2 つのグループ内でよく保たれている。一方, SH, G 蛋白のアミノ酸配列はグループ内で大きな差異が存在するが, サブグループ内ではよく保たれている<sup>4,5)</sup>。

小児の呼吸器感染症の 5~10%, 成人の 2~4% が, hMPV が原因と考えられる<sup>6,7)</sup>。本邦において, hMPV が検出された呼吸器感染症の児は 1~2 歳が最も多く, 平均年齢は 2 歳 6 か月であり, 多くは乳幼児期に hMPV の感染を受けている<sup>8)</sup>。幼小児期に hMPV の初感染を受けるが, 再感染を防ぐに十分な終生免疫が一度の感染では得られず, 幼小児期においても何度も再感染を受け症状を呈する<sup>9)</sup>。流行時期は, 本邦においては 3~6 月の限られた時期であるという報告が多い。同一シーズンの流行期に複数のサブグループの株が流行する。また, 主に流行するサブグループが年により異なるという報告もある。診断は, RT-PCR によ

\* 常松会東栄病院小児科 (北海道大学医学部客員教授)  
〒007-0841 札幌市東区北 41 条東 16 丁目 3-14)

る hMPV RNA の検出が最も感度が高く、初感染と再感染の鑑別には、抗体検査が必須である。

## II. ヒトと動物モデルとの比較

近年、hMPV は、ヒト以外の霊長類では、チンパンジー、ザル、小動物ではラット、ハムスター、シロイタチ、マウス、ギニアピッグなどに感染が成立する。そのため、これら動物を使用し hMPV 感染症の病態、免疫応答、ワクチンの開発などが報告されている<sup>3,10~20</sup>。

### 1. 感染経路

動物への感染は hMPV の経鼻接種で成立していることから、ヒトへの感染は飛沫感染、医療スタッフの手指を介した接触感染により、鼻粘膜への感染が成立すると考えられる。

### 2. 感染細胞

動物で hMPV に感染している細胞は、主に上気道、下気道の睫毛上皮細胞であり、まれにタイプ 1 型肺胞細胞、マクロファージである<sup>10</sup>。ヒトでは、患者の鼻咽頭スワブの上皮細胞と思われる細胞に hMPV 抗原を検出できることから、感染細胞は上気道、下気道の上皮細胞と推測される<sup>21</sup>。肺炎を起こした患者の II 型肺胞細胞に hMPV が感染していることが報告されている<sup>22</sup>。動物実験からも、ウイルス増殖は呼吸器に限られ、hMPV はウイルス血症を起こさないものと考えられるが、hMPV による上気道炎の後、脳炎/脳症を引き起こし、剖検で肺と脳組織から hMPV RNA が証明された 1 歳の幼児が報告されている<sup>23</sup>。今後、原因不明の脳炎/脳症の原因の一つに hMPV も考慮しなければならない。

### 3. ウイルス増殖

動物への感染実験によると、hMPV の経気道感染により、2~4 日後から上気道、下気道でのウイルス増殖が始まり、10~14 日間持続すると報告されている。ウイルス増殖のピークは 4~7 日である。BALB/c マウスでは、60 日間、感染性 hMPV が肺に存在し、180 日以上、肺から RT-PCR で hMPV RNA 検出されたという報告はあるが<sup>12</sup>、ヒトでは潜伏感染を起こさないウイルスと考えられる。動物実験の結果は、hMPV 感染症の患者における 4~6 日の潜伏期間、7~14 日間のウイルス

排泄期間と一致していた<sup>6</sup>。

## 4. 臨床症状

hMPV は動物への感染は成立しても、マカクザルで、鼻水、BALB/c マウスで、体重減少、毛羽立ち、呼吸困難などがみられる程度で、多くは無症状である。ヒトでは、健康成人は上気道感染症であると推測されるが、乳幼児や高齢者は重症な下気道呼吸器感染症（細気管支炎、喘息様気管支炎、肺炎など）となる。多くは、1 週間程度で臨床症状は改善する。

## 5. 病理所見

動物では、鼻腔、気管、細気管支の睫毛上皮細胞のびらん、破壊、細胞構築の乱れ、細胞間の浮腫、気道の周辺に好中球の細胞浸潤、細気管支腔や肺胞内への細胞浸潤（マクロファージ）、血管周囲へのリンパ球の浸潤などが認められる。ヒトにおいても、ほぼ同様の所見である。ヒトにおける肺炎では、アデノウイルスでみられる smudge cells に類似したクロマチンが増加した不鮮明な核を持つ大きな II 型肺胞細胞、ヒアリン・メンブラン形成もみられることがあるが、多核細胞はみられない<sup>22</sup>。

## 6. 免疫応答

### 1) 抗体

動物の hMPV 感染では、7~14 日後から抗体が検出され始め、14~28 日後に抗体はピークとなる。ヒトの hMPV 初感染の患者で、7~14 日後に抗体が陽転化することと一致している。ヒトの血清中に存在する抗体が、hMPV の何の蛋白に対する抗体であるかを、F、G、N、M などの遺伝子を組み込んだバキュロウイルスを Tn 5 細胞に感染し各蛋白を発現させ、この細胞を用い蛍光抗体間接法によりヒト血清中の各蛋白に対する抗体価を測定した。その結果、血清中に存在する主な抗体は、中和活性を持つ F に対する抗体であることが明らかとなった<sup>24</sup>。動物実験からも、ウイルス表面に存在する F、G、SH の中で中和活性を持つ抗体は F に対する抗体であることが報告されている<sup>15</sup>。また、F に対する単クローン抗体が中和活性を持っていることから、F に対する抗体が液性免疫で重要な役割を果たしていると推測される<sup>25</sup>。

## 2) 細胞性免疫

NK, T細胞を欠損させたマウスでは, ウイルスの排泄期間が長く, T細胞, NK細胞はhMPVの感染初期および後期に, ウイルス増殖の抑制に関与しているという報告がある<sup>12)</sup>. hMPVに対するhMPV特異的cytotoxic T細胞(CTL)は, RSV, インフルエンザより28日と遅く誘導され<sup>19)</sup>, N, M2-2, SH, G蛋白はCTLのエピトープとなることが報告されている<sup>14)</sup>. このことは, 乳幼児, 老人, 低出生体重児, 白血病, 骨髄移植, 臓器移植などの免疫不全状態においてhMPV感染症が重症化することと一致している<sup>26,27)</sup>.

## 3) サイトカイン

動物実験ではhMPVはRSVよりBAL中にIFN- $\alpha$ を強く誘導する<sup>20)</sup>. 感染3~10日には, Th1タイプのサイトカインを優位に誘導し, 感染7~28日にはIL-10を中心としたTh2タイプのサイトカインの誘導があると報告されている<sup>19)</sup>. hMPV感染症の鼻汁中の炎症性サイトカイン(IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10)を調べた報告では, hMPV感染ではRSVやインフルエンザ感染と比較してこれらサイトカインの鼻汁中の量は少なく, hMPVとRSVによる免疫反応に差があることが示唆されている<sup>28)</sup>.

## 7. 気道過敏性

動物実験で, 感染1~2日後に気道閉塞が起き, 感染4日後にメタコリンに対して気道過敏性が生じることは, hMPV感染症での喘鳴の発症, 気管支喘息の増悪などを示唆する結果である<sup>29,30)</sup>.

## 8. RSVとの比較

呼吸器感染症の中で, hMPV感染症はRSV感染症より臨床的に問題となる頻度は少なく, 乳幼児はhMPVにRSVより遅れて初感染を受け<sup>31)</sup>. hMPVとRSV感染症の臨床症状および検査所見は, ほぼ同様であるとの報告が多く, 個々の症例において臨床的に鑑別できないが, hMPV感染症はRSV感染症より, 高熱が多く, 喘鳴は同程度にみられるが, やや軽症という報告が多い<sup>6)</sup>. hMPVとRSVが重感染を起こすと, 呼吸器感染症が重症化するため, hMPV感染症はRSV感染症の重症化のリスク因子であるとの報告が多い<sup>32,33)</sup>.

## III. 予防と治療

### 1. ワクチン

hMPVのワクチンとして, パラインフルエンザ3型のワクチンにhMPVのF遺伝子を付けたワクチン, hMPVからSH, G, M2-2の欠損させたワクチンが報告されている<sup>3,17,18)</sup>. これらのワクチンにより, 中和抗体, CTLが誘導されることが示されている. また, これらワクチンが2つのグループのhMPVを予防できることも示された. この結果は, F蛋白に対する単クローン抗体が2つのグループのhMPVに中和活性を持っていたことと一致している<sup>25)</sup>.

### 2. 免疫グロブリン

動物実験でウイルス増殖抑制作用があることが示されているが, 臨床的に有効性の報告はない.

### 3. 抗ウイルス剤

抗ウイルス剤であるリバビリンは試験管内, 動物実験ではウイルス増殖抑制作用があるが, 臨床的に使用された報告はない<sup>34)</sup>.

### 4. ステロイド

ステロイドは動物実験でhMPV感染に伴う炎症を抑える作用があることが報告されている<sup>34)</sup>.

## おわりに

hMPVは, 動物モデルからも気道感染症の原因ウイルスであり, 臨床症状はRSVに非常に類似しているが, 免疫応答は異なっているウイルスである. 感染防御には, 主にF蛋白に対する中和抗体と細胞性免疫が関与している. 今後, ワクチン, 迅速診断法の開発が望まれる.

## 文 献

- 1) van den Hoogen BG, et al : A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7 : 719-724, 2001
- 2) van den Hoogen BG, et al : Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 295 : 119-132, 2002
- 3) Biacchesi S, et al : Recombinant human metapneumovirus lacking the small hydrophobic SH and/or attachment G glyco-

- protein : deletion of G yields a promising vaccine candidate. *J Virol* 78 : 12877-12887, 2004
- 4) Biacchesi S, et al : Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology* 315 : 1-9, 2003
  - 5) Ishiguro N, et al : High genetic diversity of the attachment (G) protein of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 42 : 3406-3414, 2004
  - 6) van den Hoogen BG, et al : Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 188 : 1571-1577, 2003
  - 7) van den Hoogen BG, et al : Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 23 : S 25-S 32, 2004
  - 8) Ebihara T, et al : Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 42 : 126-132, 2004
  - 9) Ebihara T, et al : Early reinfection with human metapneumovirus in an infant. *J Clin Microbiol* 42 : 5944-5946, 2004
  - 10) Kuiken T, et al : Experimental human metapneumovirus infection of *Cynomolgus* Macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 164 : 1893-1900, 2004
  - 11) MacPhail M, et al : Identification of small-animal and primate models for evaluation of vaccine candidates for human metapneumovirus (hMPV) and implications for hMPV vaccine design. *J Gen Virol* 85 : 1655-1663, 2004
  - 12) Alvarez R, et al : Human metapneumovirus persists in BALB/c mice despite the presence of neutralizing antibodies. *J Virol* 78 : 14003-14011, 2004
  - 13) Hamelin M-È, et al : Pathogenesis of human metapneumovirus lung infection in BALB/c mice and cotton rats. *J Virol* 79 : 8894-8903, 2005
  - 14) Herd KA, et al : Cytotoxic T-Lymphocyte Epitope vaccination protects against human metapneumovirus infection and disease in mice. *J Virol* 80 : 2034-2044, 2006
  - 15) Skiadopoulou MH, et al : Individual contributions of the human metapneumovirus F, G, and SH surface glycoproteins to the induction of neutralizing antibodies and protective immunity. *Virology* 345 : 492-501, 2005
  - 16) Laham FR, et al : Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 189 : 2047-2056, 2004
  - 17) Tang RS, et al : Effects of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus antigen insertion in two 3' proximal genome positions of bovine/human parainfluenza virus type 3 on virus replication and immunogenicity. *J Virol* 77 : 10819-10828, 2003
  - 18) Buchholz UJ, et al : Deletion of M2 gene open reading frames 1 and 2 of human metapneumovirus : Effects on RNA synthesis, attenuation, and immunogenicity. *J Virol* 79 : 6588-6597, 2005
  - 19) Alvarez R, et al : The immune response to human metapneumovirus is associated with aberrant immunity and impaired virus clearance in BALB/c mice. *J Virol* 79 : 5971-5978, 2005
  - 20) Guerrero-Plata A, et al : Activity and regulation of alpha interferon in respiratory syncytial virus and human metapneumovirus experimental infections. *J Virol* 79 : 10190-10199, 2005
  - 21) Ebihara T, et al : Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent antibody test. *J Clin Microbiol* 43 : 1138-1141, 2005
  - 22) Sumino KC, et al : Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis* 192 : 1052-1060, 2005
  - 23) Schildgen O, et al : Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg Infect Dis* 11 : 467-470, 2005

- 24) Ishiguro N, et al : Immunofluorescence assay for detection of human metapneumovirus-specific antibodies by means of baculovirus-expressed fusion protein. *Clin Diag Lab Immunol* 12 : 202-205, 2004
- 25) Ma X, et al : Production and characterization of neutralizing monoclonal antibodies against human metapneumovirus F protein. *Hybridoma* 24 : 201-206, 2005
- 26) Pelletier G, et al : Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 8 : 976-978, 2002
- 27) Ulloa-Gutierrez R, et al : Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a preterm infant. *Pediatrics* 114 : e 517-e 519, 2004
- 28) Laham FR, et al : Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 189 : 2047-2056, 2004
- 29) Williams JV, et al : Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 192 : 1149-1153, 2005
- 30) Darniot M, et al : Immune response and alteration of pulmonary function after primary human metapneumovirus (hMPV) infection of BALB/c mice. *Vaccine* 23 : 4473-4480, 2005
- 31) Ebihara T, et al : Comparison of seroprevalences of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 72 : 304-306, 2004
- 32) Greensill J, et al : Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 9 : 372-375, 2003
- 33) König B, et al : Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 42 : 4632-4635, 2004
- 34) Hamelin ME, et al : Effect of ribavirin and glucocorticoid treatment in a mouse model of human metapneumovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 774-777, 2006

\*

\*

\*