第 54 回 日本小児感染症学会

教育講演

麻疹ウイルスの増殖機構

大 野 真 治[1)]

Ⅰ．麻疹（はしか）について

麻疹は強力な伝染力を持つ，ウイルス性の急性熱性疾患である．ウイルスは呼吸器から侵入し，全身に感染を拡大させ，発熱，咳，結膜炎，皮疹などの症状を引き起こす．一過性の免疫抑制が生じるため，中耳炎や肺炎などの二次性細菌感染が合併しやすくなる．また，まれではあるが中枢神経系に持続感染し，致死性の亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を引き起こす．先進諸国では通常は後遺症を残すことなく回復する予後良好な感染症である．一方，栄養状態の悪い国や地域では死亡の原因となったり，失明などの後遺症を残したりする[1)]．

ウイルスの血清型は一種類なのでワクチンにより予防が可能である．1980～1990 年代にかけては，国内でも年間数万の麻疹発生があり，その大部分は 15 歳未満であった．その後，ワクチンが徹底されたことにより，患者発生は激減し 2015 年 3 月に麻疹の排除国として認定されるに至った．しかし，国内発症がなくなったわけではなく，輸入症例を発端とする流行がしばしばみられている．年齢階層別の患者発生をみると 4 歳未満と 30 歳代をピークとする二峰性のパターンとなっている[2)]．かつては小児の代表的疾患とされていたが，近年では成人であっても麻疹の可能性を念頭に置いて診療にあたる必要がある．

ワクチンの普及により，世界的にみても麻疹の発生は減少傾向にあったが，2010 年頃より減少率が低下した[3)]．ワクチンを忌避する人々の増加や，COVID19 のパンデミックにより途上国を中心にワクチン接種が中断したこと，国際情勢の不安定化による難民の発生などから，今後の大きな流行が懸念されている．2023 年にはエチオピア，インドネシア，南アフリカなどで流行が起こったことが報告されている[4)]．国内のワクチン接種率（2020 年度の第 1 期，第 2 期）は，パンデミック下にもかかわらず流行を阻止可能とされる 95％程度を維持できている[5)]（筆者補足：2021 年度の接種率は 95％を割っており[5)]，今後の流行が懸念される）．

Ⅱ．麻疹ウイルスとその複製

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に分類される．約 16,000 塩基長の，マイナスの極性を持つ一本鎖 RNA から成るゲノムを持ち，3’ 端から N，P，M，F，H，L の順で遺伝子が並んでいる．ウイルス粒子内では，ゲノムは N，P，L タンパク質と複合体を形成している（ribonucleoprotein complex；RNP）．RNP は細胞の形質膜に由来するエンベロープ膜に包まれており，エンベロープの内側には M タンパク質が存在する．さらに，エンベロープ上には H と F タンパク質が突出している[1)]．

エンベロープ上の H タンパク質は標的細胞が持つ受容体と結合し，F タンパク質はエンベロープ膜と標的細胞の細胞膜とを融合させる．その結果，ゲノムを含む RNP が細胞質内に放出される

1）琉球大学大学院医学研究科ウイルス学講座 〔〒 903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地〕

ことにより感染が成立する．RNP の構成要素である N，P，L タンパク質は RNA ポリメラーゼとして働き，ゲノムの複製や mRNA 合成を行う．複製されたゲノムや新しく合成された N，P，L タンパク質は核周囲に集積し，複製複合体と呼ばれる構造体を作る．この部分で新しく作られた RNP は M タンパク質の働きにより細胞形質膜まで輸送される．感染細胞の形質膜上には H，F タンパク質が発現しており，M タンパク質の働きにより運ばれてきた RNP が形質膜に包まれることでウイルス粒子が完成する[1]．

Ⅲ．麻疹ウイルスの複製にかかわる宿主因子とその働き

感染細胞の核周囲に形成される複製複合体には，ウイルス RNA 合成にかかわる N，P，L タンパク質などに加えて細胞が持つ多くのタンパク質が集積する．筆者らは，複製複合体に集積するコフィリン，SHCBP1（SHC SH2 domain-binding protein 1），アネキシン A2 が持つ，麻疹ウイルス複製における役割について検討した．

アクチン線維は細胞骨格の 1 つであり，細胞膜の付近に多くみられる．アクチンは重合と脱重合を繰り返すことで細胞の移動にもかかわる．コフィリンはアクチン繊維と結合し，切断することでアクチンの脱重合を促進する．この分子は N タンパク質と結合することで複製複合体に集積する．ノックダウン細胞では複製複合体の形成効率が低下し，ウイルス RNA の合成が不良であった．コフィリンはリン酸化を受けることで活性化するが，複製複合体に集積するのは活性型のみであった．これらのことから，活性型のコフィリンが複製複合体の形成を促進することで，ウイルスの RNA 合成量を高める働きがあることが明らかとなった[6]．

SHCBP1 はさまざまな成長因子のシグナル伝達にかかわる Shc と結合することで，細胞の増殖や，細胞分裂の際の細胞質分離に影響を与えている．この分子は通常は核を含む細胞全体に分布しているが，ウイルス感染細胞では，P タンパク質と結合することで複製複合体に集積する．ノックダウンした細胞ではウイルス RNA 合成が低下する．つまり，SHCBP1 は P タンパク質と結合することでウイルス RNA 合成を促進するアクセルとして機能する．また，ウイルスタンパク質の C はウイルス RNA 合成を抑制することが知られていたが，そのメカニズムはよくわかっていなかった．われわれは C タンパク質の標的の 1 つが SHCBP1 であることを明らかにした．つまり，C タンパク質は SHCBP1 と結合することにより，ウイルス RNA 産生のブレーキとして機能する[7]．

アネキシン A2 はカルシウム存在下に膜に結合する活性を持ち，リピッドラフトの形成など細胞膜が関与する細胞機構に関与する．感染細胞では M タンパク質は形質膜を含むさまざまな部分に局在するが，この分子をノックダウンした細胞では複製複合体部分にとどまったままであった．また，アネキシン A2 が M タンパク質と直接結合し，形質膜まで輸送する働きがあることも明らかとなった．RNP に含まれる N タンパク質は，M タンパク質と結合する．したがって，複製複合体で新しく作られた RNP は M タンパク質と結合し，アネキシン A2 の働きによりウイルス粒子が最終的に形成される形質膜まで輸送される一連の流れが明らかとなった[8]．

われわれが解析した麻疹ウイルスの細胞内増殖にかかわる 3 つの宿主タンパク質について概説した．幸運にも，コフィリンは複製の足場の形成，SHCBP1 は RNA 合成の効率向上，アネキシン A2 は RNP の輸送と，ウイルス複製のさまざまな過程にかかわる宿主のタンパク質の機能を明らかにすることができた．しかし，それぞれを個別にノックダウンしても，ウイルスの増殖が劇的に低下するわけではない．このことは，単独の遺伝子産物に完全に依存するわけではなく，それぞれの複製過程で必要とされる機能を補完できるように，複数の宿主タンパク質をうまく利用しながらウイルスが複製していることを示している．ウイルスの増殖に決定的に必要な遺伝子であれば分子標的薬の開発が期待できるが，これらの遺伝子では難しいと思われる．

インターフェロンはウイルス感染細胞から放出されるサイトカインの一種である．感染細胞や近傍の細胞に作用すると，さまざまな遺伝子を誘導

し細胞を感染抵抗性にする．インターフェロンそのものの誘導や，インターフェロンにより誘導される遺伝子発現を抑制するタンパク質を，多くのウイルスが持っている．麻疹ウイルスでは，PやVタンパク質が中心的な役割を果たす[9]．麻疹のマウスモデルを作製するために，マウスに麻疹ウイルスの細胞受容体の1つであるCD150（SLAM）をノックインした遺伝子組換えマウスを作製した．麻疹ウイルスはこのマウスのリンパ球で増殖可能であったが，個体に接種してもウイルスの増殖を確認することはできなかった．個体での増殖はノックインマウスにさらに遺伝子改変を行い，インターフェロン受容体を欠損させた二重遺伝子組換えを行ったマウスでのみ確認することができた[10]．このことは，多くのウイルスはインターフェロンに抵抗する遺伝子を持つが，それでも生体が持つインターフェロンは感染拡大阻止に役立つことを意味している．恐らく両者の微妙なバランスにより体内で感染が拡大するか，収束するかが決定するのであろう．

おわりに

今回は，麻疹ウイルスの増殖にかかわる宿主タンパク質の役割について述べた．複製複合体に集積する3つのうち，いずれをノックダウンしてもウイルスRNA合成量は1/10程度にしか低下しなかった．ウイルス側に立ってみると，1つの分子に複製を依存してしまうとこれらの小さな変異により増殖が決定的に不良になってしまう恐れがあり，似たような分子をさまざまに利用することでリスクを分散しているのかもしれない．

麻疹ウイルスゲノムの3’末端および5’末端には，それぞれリーダー配列，トレーラー配列と呼ばれる領域があり，転写・複製の調節を行っている．この部分に人為的に変異を導入すると転写・複製の効率が低下する．また，弱毒生ワクチン株がもつLタンパク質は，病原株ウイルスが持つものよりRNA合成活性が高い．麻疹ウイルスは長年研究されてきた，研究対象としてはやや古いウイルスである．にもかかわらず，ウイルスのゲノムやタンパク質にもまだまだ未解明のものが残されている非常に興味深い研究対象である．新型コロナウイルスのパンデミックの影響によるワクチン接種率の低下もあり，麻疹の流行が懸念されていることもあり，本寄稿が先生方の麻疹への注意喚起となることを願っている．

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文　献

1）Griffin D：Measles virus. Fields Virology, 6th ed（Knipe D, Howley P, Cohen J, et al）Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013, 1042-1069
2）“麻疹ウイルス分離・検出速報”．国立感染症研究所．https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-measles.html（2023年5月31日）
3）“The Global Health Observatory, Measles-number of reported cases”. World Health Organization. https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/measles---number-of-reported-cases（2023年5月31日）
4）“Disease Outbreak News（DONs）”. World Health Organization. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news（2023年5月31日）
5）“麻しん風しん予防接種の実施状況”．厚生労働省．https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou21/hashika.html（2023年5月31日）
6）Koga R, Sugita Y, Noda T, et al：Actin-Modulating Protein Cofilin Is Involved in the Formation of Measles Virus Ribonucleoprotein Complex at the Perinuclear Region. J Virol 89：10524-10531, 2015
7）Ito M, Iwasaki M, Takeda M, et al：Measles Virus Nonstructural C Protein Modulates Viral RNA Polymerase Activity by Interacting with Host Protein SHCBP1. J Virol 87：9633-9642, 2013
8）Koga R, Kubota M, Hashiguchi T, et al：Annexin A2 Mediates the Localization of Measles Virus Matrix Protein at the Plasma Membrane. J Virol 92：e00181-18, 2018

9) Ohno S, Ono N, Takeda M, et al：Dissection of measles virus V protein in relation to its ability to block alpha/beta interferon signal transduction. J Gen Virol 85：2991-2999, 2004

10) Ohno S, Ono N, Seki F, et al：Measles virus infection of SLAM (CD150) knockin mice reproduces tropism and immunosuppression in human infection. J Virol 81：1650-1659, 2007

* * *