PRESS RELEASE

東京大学

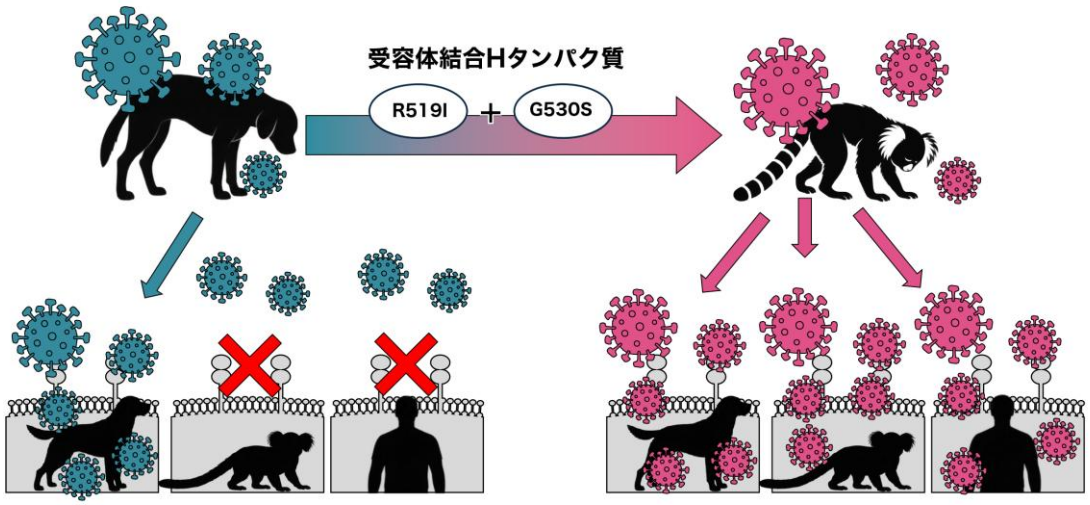
野生のサルで進化する犬ジステンパーウイルス
――マーモセットへの自然適応がヒト受容体の利用能力も高めることを発見――

発表のポイント

◆ブラジルの野生マーモセットで発生した犬ジステンパーウイルス（注 1）を解析し、ウイルスがマーモセット（注 2）の受容体（注 3）を効率よく利用できるよう自然界で適応していたことを明らかにしました。

◆この適応にはウイルスタンパク質の 2 つのアミノ酸変化が重要であり、これらの変化が同時にヒトの受容体を利用する能力も高めることを発見しました。

◆本成果は、犬ジステンパーウイルスが自然界で宿主（注 4）の壁を越えて進化する仕組みの理解を深め、野生動物を含めた継続的なウイルス監視の重要性を示すものです。



犬ジステンパーウイルスのマーモセットへの自然適応と受容体利用能の変化

概要

東京大学大学院医学系研究科の竹田誠教授らの研究グループは、ブラジルの野生マーモセットで発生した犬ジステンパーウイルス（CDV）が、マーモセットの SLAM（注 5）を受容体として効率よく利用できるよう自然界で適応していたことを明らかにしました（図 1）。

本研究では、マーモセット由来 CDV の受容体結合タンパク質を詳細に解析し、2 つのアミノ酸変化がマーモセット SLAM への適応に重要であること、さらに同じ変化によってヒト SLAM を利用する能力も高まることを発見しました。これは、CDV が自然界で霊長類の受容体に適応し、その過程で別の霊長類であるヒトの受容体を利用する能力も同時に高め得ることを示す成果です。本研究は、動物ウイルスが宿主の壁を越えて進化する仕組みの理解を深めるとともに、野生動物を含めた継続的なウイルス監視の重要性を示すものです。

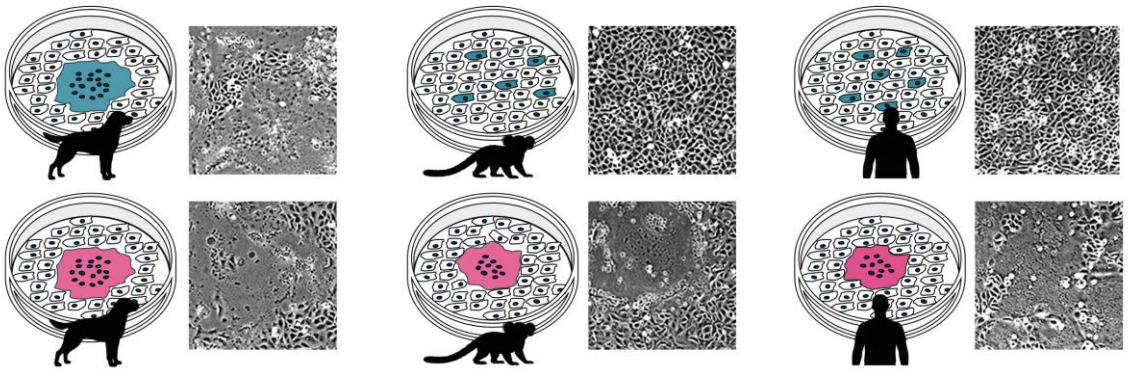


図 1：マーモセット由来犬ジステンパーウイルスの犬 SLAM、マーモセット SLAM、ヒト SLAM の利用能

通常のイヌ由来犬ジステンパーウイルス（CDV、青）の H タンパク質と F タンパク質（注 6）を細胞に発現させると、イヌ SLAM を発現する細胞では、SLAM を受容体として利用することによって生じる細胞融合（合胞体形成）（注 7）が明瞭に観察されました。一方、マーモセット SLAM およびヒト SLAM を発現する細胞では、このような細胞融合は確認されませんでした。これに対し、ブラジルの野生マーモセットから検出された CDV（赤）の H タンパク質と F タンパク質を発現させた場合には、イヌ SLAM だけでなく、マーモセット SLAM およびヒト SLAM を発現する細胞でも、効率よく細胞融合（合胞体形成）が起こりました。

発表内容

犬ジステンパーウイルス（CDV）は、イヌをはじめとするさまざまな動物に感染するウイルスです。近年、その宿主域は拡大しており、2006～2008 年には中国や日本でマカク属のサルにおける集団感染が報告されました。さらに 2018～2020 年には、ブラジルの野生マーモセットで致死的な CDV 感染が複数回確認されました。しかし、本来イヌなどに感染する CDV が、自然界でどのように霊長類に適応したのか、その分子機構は明らかになっていませんでした。

そこで本研究チームは、2018 年にブラジルの野生マーモセットから検出された CDV（NHP1 株）に着目し、ウイルスが細胞に感染する際に重要な受容体である SLAM の利用能力を解析しました。その結果、マーモセット由来 CDV は、通常のイヌ由来 CDV とは異なり、マーモセット SLAM を効率よく利用できるように適応していることが明らかになりました。さらにウイルスの受容体結合タンパク質（H タンパク質）（注 6）を詳細に解析したところ、519 番目と 530 番目の 2 つのアミノ酸変化（R519I、G530S）が、この適応に重要であることを突き止めました（図 2）。

興味深いことに、この 2 つのアミノ酸変化はマーモセット SLAM の利用能力を高めるだけでなく、ヒト SLAM を利用する能力も同時に高めていました（図 2）。 すなわち、CDV が自然界である霊長類に適応する過程で、別の霊長類であるヒトの受容体を利用する能力も副次的に高まる可能性が示されました。

ただし、本研究は CDV がヒトに感染することや、ヒトに対する感染リスクが目前に迫っていることを示すものではありません。ウイルスが新たな宿主に定着するためには、受容体の利用だけでなく、自然免疫への対応など複数の障壁を乗り越える必要があります。 本成果は、動物ウイルスが自然界で宿主の壁を越えて進化する過程の理解を深めるとともに、野生動物を含めた継続的なウイルス監視の重要性を示すものです。

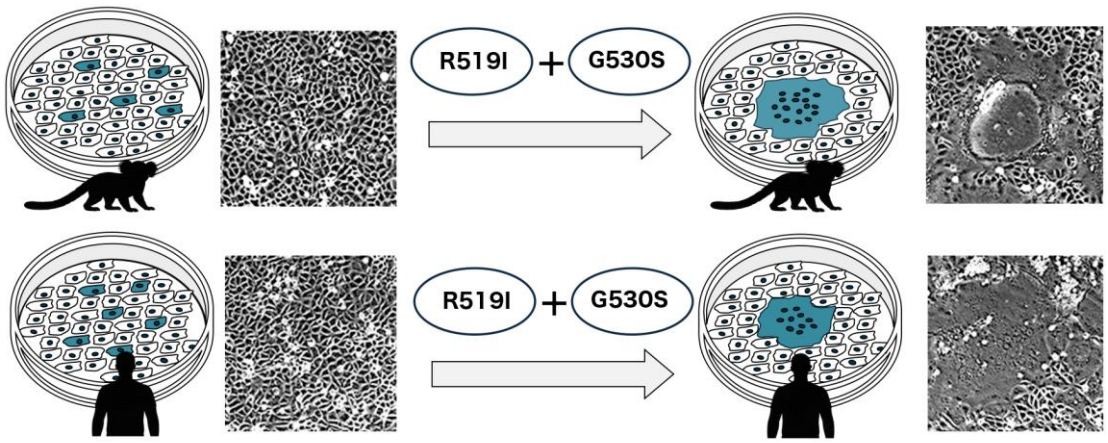


図 2：ふたつのアミノ酸変化によるマーモセットおよびヒト SLAM 利用能の獲得

イヌ由来 CDV の受容体結合 H タンパク質に、マーモセット由来 CDV で認められた 2 つのアミノ酸変化（R519I、G530S）を導入すると、マーモセット SLAM を発現する細胞で細胞融合（合胞体形成）が生じるようになりました。さらに、同じ 2 つのアミノ酸変化によって、ヒト SLAM を発現する細胞でも同様に細胞融合が生じるようになりました。この結果は、CDV がマーモセットに適応する過程で、ヒト SLAM を利用する能力も同時に獲得し得ることを示しています。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科
　　竹田　誠　教授

論文情報

雑誌名：Emerging Infectious Diseases
題　名：Natural Occurrence of Primate SLAM-Adapted Canine Distemper Virus in Brazil, 2018.（10 月 27 日付掲載）
著者名：Mizuki Tominaga, Ayumu Hyodo, Shohei Kojima, Mitsuki Onodera, Hekai Yang, Fumio Seki, Yuki Kitai, Yukiko Akahori, Hiroshi Katoh, Makoto Takeda
DOI： 10.3201/eid3212.260946
URL：https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/32/12/26-0946_article

研究助成

本研究は、科研費「モルビリウイルスの宿主域決定機構（課題番号：23K21381）」、ならびに AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）「モルビリウイルス感染症の理解と対策のための研究開発」、AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群　東京フラッグシップキャンパス（東京大学新世代感染症センター）」の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）犬ジステンパーウイルス（CDV）
犬ジステンパーを引き起こすウイルス。イヌ科動物だけでなく、ネコ科、イタチ科、アライグマ科など、さまざまな哺乳類に感染することが知られています。

（注 2）マーモセット
中南米に生息する小型のサルの仲間（霊長類）です。ブラジルにも広く分布し、森林だけでなく、人の生活圏に近い都市部やその周辺でも生息しています。本研究では、ブラジルの野生マーモセットで発生した犬ジステンパーウイルス感染を解析しました。

（注 3）受容体
細胞の表面などに存在し、特定の物質やウイルスと結合するタンパク質です。ウイルスの多くは、特定の受容体に結合することで細胞への感染を開始します。そのため、ウイルスがどの動物の受容体を利用できるかは、感染できる動物種を決める重要な要因の一つです。

（注 4）宿主
ウイルスが感染し、増殖することのできるヒトや動物などの生物を指します。ウイルスが感染できる宿主の範囲は、ウイルスが細胞表面の受容体を利用できるかどうかなど、さまざまな要因によって決まります。

（注 5）SLAM
Signaling lymphocytic Activation Molecule。CD150 とも呼ばれる。免疫を担うリンパ球などの表面に存在するタンパク質で、免疫細胞同士の情報伝達に関わります。麻疹ウイルスや犬ジステンパーウイルスは、この SLAM を細胞に侵入するための「受容体（入り口）」として利用します。

（注 6）H タンパク質・F タンパク質
犬ジステンパーウイルスの粒子表面に存在する 2 種類のタンパク質です。H タンパク質は細胞表面の SLAM などの受容体に結合し、F タンパク質はウイルスの膜と細胞膜との融合を引き起こします。この 2 つのタンパク質が協調して働くことで、ウイルスは細胞内に侵入します。また、感染した細胞と周囲の細胞との融合も引き起こし、複数の細胞が融合した「合胞体」を形成します。

（注 7）細胞融合（合胞体形成）
ウイルスの H タンパク質と F タンパク質の働きによって、隣り合う細胞の膜が融合し、複数の細胞が一つにつながった大きな細胞（合胞体）が形成される現象です。本研究では、この現象を指標として、CDV が各動物種の SLAM を受容体として利用する能力を評価しました。

問合せ先

〈研究内容について〉
東京大学大学院医学系研究科
教授　竹田　誠（たけだ　まこと）
Tel：03-5841-3408　E-mail：mtakeda@m.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉
東京大学大学院医学系研究科 総務チーム
Tel：03-5841-3304　E-mail：ishomu@m.u-tokyo.ac.jp