

第10回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

麻 生 純 平

杏林大学医学部呼吸器内科学教室

今日、多様なバイオインフォマティクス技術を用いた進化的解析法は、特に微生物学分野において数多くの研究に利用され、最新の知見は実臨床にも反映されている。しかし、未だ治療や予防法が確立していない呼吸器ウイルス感染症も多く、その解析並びに治療戦略の確立は急務である。

呼吸器ウイルス感染症の代表的な原因ウイルスの一つに、パラミキソウイルス科のヒトレスピロウイルス3型 (*Human respirovirus 3*; HRV3) がある。ヒトパラインフルエンザウイルス (HPIV) と呼ばれていたウイルスの一つで—HPIV3がHRV3にあたる—、HPIV感染症は乳幼児においてはRSウイルスに次ぐウイルス性呼吸器疾患の主要原因である。接触や飛沫により感染し、発症しても多くは通常感冒程度だが、HRV3は下気道向性が強く、ときにクループや肺炎などの原因になる。また小児期に多くの人口が初感染を経験するが、生涯を通じて再感染する。更に、HRV3感染症による病院や施設内でのアウトブレイクも散見される。特に造血幹細胞移植レシピエントの場合、HRV3による下気道感染症に至った場合の死亡率は30%ほどと報告されている¹⁾。このように、特に背景疾患を有する場合にHRV3は大きな疾病負荷となり得るが、本ウイルスに対する特異的な治療法は確立していない。

HRV3の主要抗原である膜融合 (Fusion; F) 蛋白は、同じ呼吸器ウイルスであるパラミキソウイルス科やニューモウイルス科などに共通して認める膜蛋白であり、その構造や機能、アミノ酸配列などは類似点も多い。文字通り宿主細胞膜とウイルス膜の膜融合を担うが、その過程でPrefusionという前駆体構造から不可逆的な立体構造変化を起こす。RSウイルスのF蛋白はPrefusion状態がより良い治療標的である可能性があり、類似するHRV3のF蛋白も同様と考えられる²⁾。しかし、HRV3のPrefusion状態に注目した立体構造解析を扱った先行研究は乏しい。そこで、HRV3感染症の治療戦略に繋がる基礎データを得ることを目的とし、F蛋白及びそれをコードするF遺伝子について、特にPrefusion状態におけるエピトープ予測を含め、種々のバイオインフォマティクス技術を用いた解析を行った。

今回、16か国から収集されたHRV3株の全長F遺伝子の進化系統学的解析を行った。得られた時系列系統樹により、300年以上前にHRV3と最も近縁なウシレスピロウイルス3型との共通祖先が分岐し、この100年間で3つの主要なクラスターに分岐したことが、また全体の進化速度はおよそ 10^{-3} substitutions/site/yearだったことが判明した。更に、F遺伝子の塩基配列は相同性が比較的高く、F蛋白のアミノ酸座位の多くは負の選択を受けていたことを明らかにした。これは、蛋白の機能を保存するために遺伝子の進化が制限されていた可能性が考えられた。立体構造解析では、予測した立体配座エピトープがprefusion F蛋白の中和に関連する座位と一致しなかったことを示した。これを原因の一つとして、HRV3はヒトに再感染する可能性が示唆された。

受賞論文はMolecular Evolution of the Fusion Protein (F) Gene in Human Respirovirus 3. *Front Microbiol.* 10 : 3054, 2020.に掲載された。本研究のような知見を基に、HRV3のみならず、今日の新型コロナウイルス感染症を含めた呼吸器ウイルス感染症の治療戦略の構築が進むことを願ってやまない。

謝辞

本受賞論文の作成にあたり、ご指導を頂きました呼吸器内科 滝澤始前教授、群馬パース大学保健科学部検査技術学科 木村博一教授、ならびにご助力賜りました多くの先生方に深く感謝申し上げます。またご選考頂きました委員の先生方、杏林医学会の先生方や事務局の方々に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Chemaly RF, Hanmod SS, Rathod DB, Ghantaji SS, Jiang Y, Doshi A, Vigil K, Adachi JA, Khoury AM, Tarrand J, Hosing C, Champlin R : The characteristics and outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 119 : 2738-2745, 2012.

- 2) Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM : Human respiratory syncytial virus : pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 37 : 1817-1827, 2018.