

インフルエンザウイルスの新たな抗原性変化を解明

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）蛋白質に対する抗体の機能解析は、NA 蛋白質の酵素活性部位周辺を認識し、その酵素活性を阻害する活性（Neuraminidase inhibition; NI 活性）をもつ抗体について行われた。NI 活性をもつ抗体による感染阻害から逃れるために、NA 蛋白質の活性部位周辺にはアミノ酸変異が生じている。しかしながら、活性部位から離れた「側面領域」にもアミノ酸変異が高度に蓄積された領域がある（図 1）。この領域にアミノ酸変異が生じる理由は不明だった。

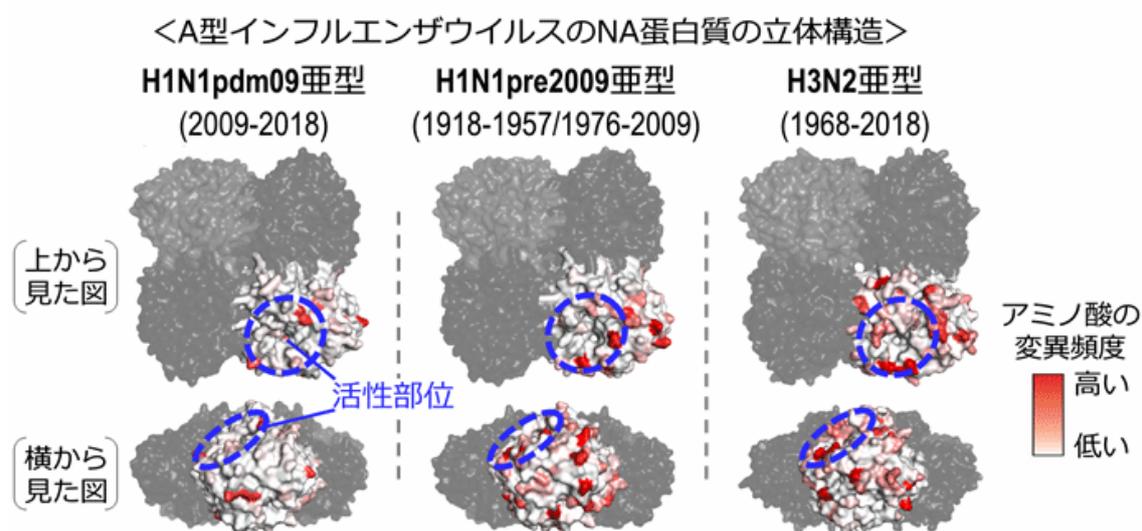


図 1. NA 蛋白質の立体構造とアミノ酸変異頻度のマッピング

東京大学医科学研究所のグループは、NA 蛋白質の側面領域を認識する抗体を解析することで、NI 活性を持たない抗体がヒトの免疫細胞を活性化することで感染防御することを発見した。さらに、NA 側面領域のアミノ酸変異が、そのような抗体から逃れるために引き起こされていることを明らかにした。

現在 NA の抗原性は NI 活性をもつ抗体のみを対象として解析されているが、本研究の成果は NA 蛋白質の抗原性評価方法を改良する必要性を示唆している。近年の研究により、NA に対する抗体が感染防御に重要であることが明らかとなっているため、本研究の成果はワクチン開発において重要な知見となる。

① 研究の背景・先行研究における問題点

A 型インフルエンザウイルスの粒子上には、2 種類の糖蛋白質（HA 蛋白質と NA 蛋白質）

質)が存在する。HA蛋白質が細胞表面上の受容体であるシアル酸に結合することでウイルスの侵入が開始され、NA蛋白質がシアル酸を切断すること(シアリダーゼ活性)で子孫ウイルスが放出される。これまで、HA蛋白質に対する抗体がインフルエンザウイルスの感染防御に主に寄与していると考えられてきたが、近年の研究によりNA蛋白質に対する抗体も感染防御に重要であることがわかった。

感染防御に働く抗NA抗体として、NA蛋白質の酵素活性部位の周辺に結合し、NA蛋白質のシアリダーゼ活性を阻害するNI活性をもつ抗体が注目され、感染防御機構などの解析が行われてきた。そのなかで、一部の抗NA抗体はNI活性に加えて、Fc受容体を介してマクロファージ、好中球およびナチュラルキラー細胞といった免疫細胞を活性化することで感染防御に寄与することが明らかとなっている。感染を防御する抗体から逃れるために、インフルエンザウイルスの抗原部位にアミノ酸変異が生じ、抗原性が変化する。実際に、過去の流行株のNA蛋白質のアミノ酸配列を比較し、各アミノ酸の変異頻度を算出したところ、シアリダーゼ活性部位周辺には高い頻度でアミノ酸変異が生じていた(図1)。これらのアミノ酸変異は、NI活性を持つ抗体から逃れるために生じたものと考えられる。一方で、シアリダーゼ活性部位から離れている「NA蛋白質の側面領域」にも高頻度でアミノ酸変異が生じていた。これらの領域に、高頻度でアミノ酸変異が生じる理由は不明である。

② 研究内容

本研究では、インフルエンザウイルス感染患者からNA蛋白質に対するモノクローナル抗体を7種類作製し解析を行った。まず、抗体の認識部位を同定するため、さまざまな分離株に対する反応性をもとに変異ウイルスを作製し、抗体の結合性を検証したところ、NA側面のアミノ酸変異により抗体の結合が消失した。このことから、本研究の抗体がNA蛋白質の側面部位を認識していることが分かった。

次に、NI活性を持つかどうかと、マウスを致死的なウイルス感染から防御できるかどうかを検証した結果、一部の抗体はNI活性を示さなかったものの、Fc受容体を介した免疫細胞の活性化によりウイルス感染からマウスを防御できることが明らかとなった(図2)。また、感染患者の血清を調べることで、NA側面部位に対する抗体が感染により誘導されることを発見し、さらにNA蛋白質側面の抗原性が変化していることも明らかにした(図3)。

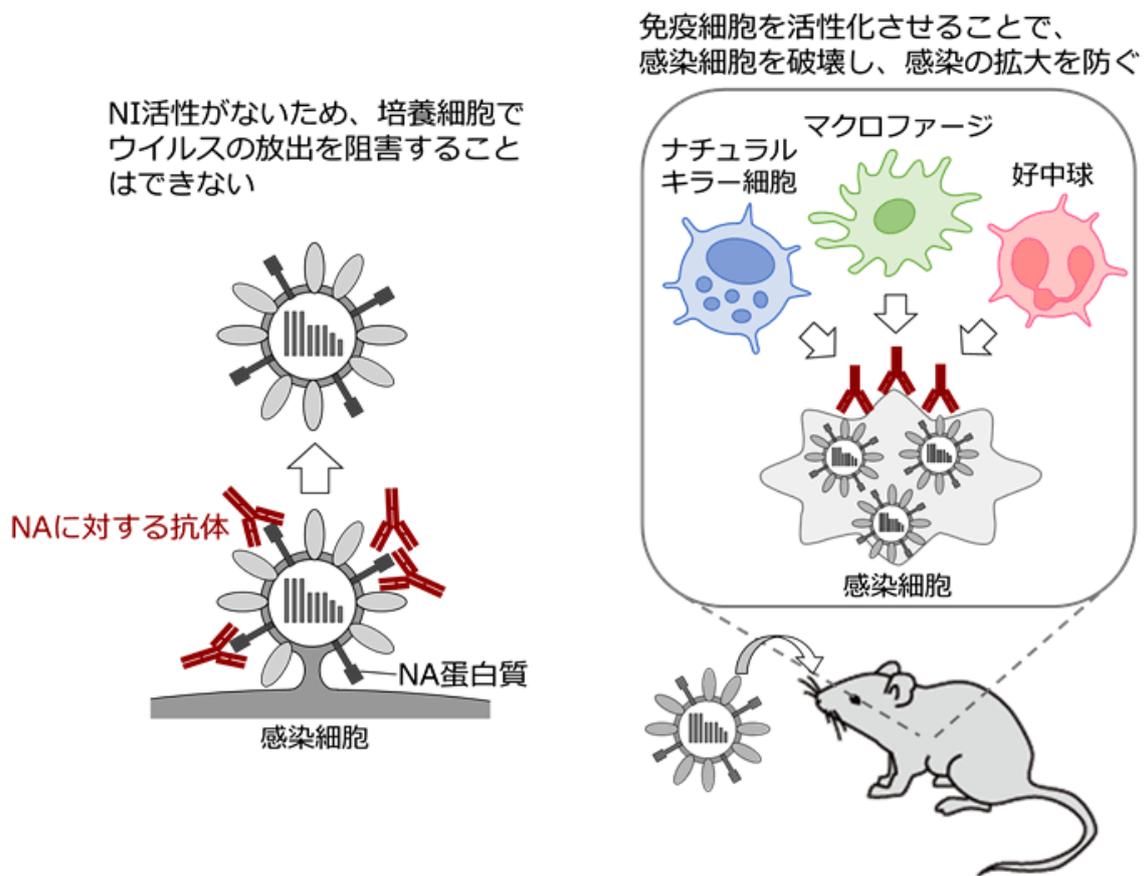


図 2. 本研究の抗 NA 抗体の感染防御機構

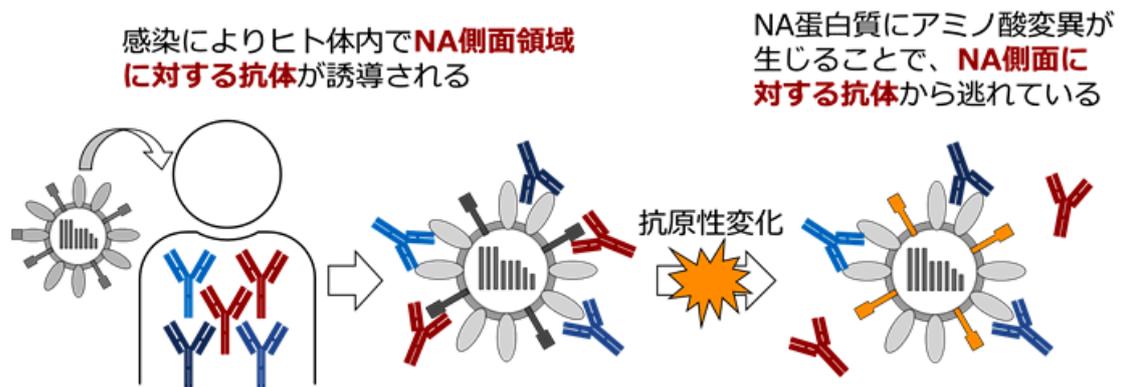


図 3. 感染による抗体誘導と抗原性の変化

以上の結果から、NA 蛋白質の側面領域を認識し、NI 活性を持たない抗体も免疫細胞を活性化することで生体での感染を防御することが分かった。また、NA 蛋白質側面のアミノ酸変異の蓄積も感染防御活性を持つ抗体の選択圧により引き起こされていることが示唆された。

③ 社会的意義

近年の研究により、NA 蛋白質に対する抗体が感染防御に重要であることが明らかとなっている。そのため、NA 蛋白質の抗原性を正確に評価することは、効果的なワクチン株の選定において非常に重要である。現在 NA 蛋白質の抗原性は NI 活性を指標として解析されており、NI 活性を持つ抗体の反応性により評価されている。本研究の成果は、従来の NI 活性のみに着目した解析手法では NA 蛋白質の抗原性を評価するには十分でないことを示唆しており、NI 活性を持たないが感染を防御する抗体も含めて検出できる新たな評価方法が必要であることを示している。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190319.html