

Cell-to-Cell Measles Virus Spread between Human Neurons Is Dependent on Hemagglutinin and Hyperfusogenic Fusion Protein

佐藤, 裕真

<https://hdl.handle.net/2324/1931825>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 佐 藤 裕 真

論 文 名： Cell-to-Cell Measles Virus Spread between Human Neurons Is Dependent
on Hemagglutinin and Hyperfusogenic Fusion Protein

(麻疹ウイルスのヒト神経細胞間伝播はヘマグルチニンと融合能の亢進
した融合タンパク質に依存する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

麻疹ウイルス (MV: measles virus) は通常、急性感染を引き起こすが、稀に脳に持続感染し、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE: subacute sclerosing panencephalitis) を発症させる。この疾患において重要な標的となるヒト神経細胞は、MV に対する既知の受容体 (SLAM: signaling lymphocyte activation molecule と ネクチン 4) を発現していないため、どのように MV が神経細胞に感染し、細胞間を伝播するのかは不明である。近年の研究によって、SSPE 患者から単離された多くのウイルス株において、融合 (F) タンパク質の細胞外ドメインに融合能を亢進させるアミノ酸置換が生じていることが判明してきた。そのような変異を持つ、融合能が亢進したウイルスは野生型 MV と異なり、SLAM やネクチン 4 を発現していない細胞においても細胞どうしの融合を誘導することができ、またヒト初代神経細胞や動物モデルの脳で効率的に感染を広げることができる。本研究ではヒト神経細胞モデルとして広く用いられている分化 NT2 細胞において、融合能が亢進した変異 MV である IC323-F(T461I)-EGFP (融合能を亢進させるアミノ酸置換 T461I を F タンパク質に持ち、enhanced green fluorescent protein を発現する IC323) の感染は伝播するが、野生型 MV は伝播しないことを示す。IC323-F(T461I)-EGFP は NT2 ニューロン間で、合胞体を形成することなく細胞から細胞へ広がっていくことが共焦点タイムラプス・イメージングによって明らかになった。NT2 ニューロンにおいてウイルス粒子の産生が強く抑制されていることも、細胞から細胞への直接のウイルス伝播を支持するものである。IC323-F(T461I)-EGFP の伝播は融合阻害ペプチドによって阻害され、SLAM やネクチン 4 に依存した MV 感染を中和できる抗ヘマグルチニン抗体の一部によっても阻害される一方で、伝播を阻害しない中和抗体もあり、別個の神経受容体の存在を示唆している。以上の結果は MV がヒト神経細胞間において合胞体形成を引き起こさずに細胞から細胞へと伝播することと、その伝播が、融合能の亢進した F タンパク質、ヘマグルチニン、存在が想定される MV に対する神経受容体に依存することを示している。