

海外におけるウイルス探索及びヘルペス脳炎の病態解明の研究

播磨 勇人（東京農工大学大学院農学研究院）

harima@go.tuat.ac.jp

グローバル化社会における感染症の防疫対策には、世界中のあらゆる地域における感染症の発生や流行に関する研究知見を蓄積し、さらに感染症をコントロールするためのワクチンや治療法の開発を進めることが必要である。近年、様々な新興・再興感染症が世界各地で発生しており、その多くが人獣共通感染症であることから、国内外において動物が保有するウイルスの調査が推進されている。しかし、現在でもアフリカをはじめとする多くの発展途上国において動物が保有するウイルスに関する情報は乏しい。本稿ではアフリカの動物が保有する様々なウイルスを探索した筆者の疫学研究成果を概説するとともに、感染症制御のために新たに見出した治療戦略の可能性について紹介したい。

はじめに

近年進むグローバル化により人や物の国際的な移動が活発になるにつれ、様々な病原体が海外から日本へ持ち込まれている。新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、我が国も含む世界中で公衆衛生上の大きな問題となり、常に病原体が海外から国内に侵入し、感染拡大する危険にさらされている。感染症の防疫対策のためには、国内に限らず、海外で発生している感染症に関する知見を収集し、将来の感染症流行リスクに備える必要がある。しかしながら、アフリカの動物が保有するウイルスに関する疫学的情報は限られており、病原体の分布をはじめ、その遺伝学および生物学的な性状は不明な点が多い。また、家畜由来検体の日本への輸入は、家畜伝染病予防法により厳しく制限されているため、現地における解析が不可欠である。本稿では筆者らがアフリカのザンビア共和国のコウモリ、ブタおよびマダニから検出した様々なウイルスの性状解析の成果を紹介する。さらに、感染症制御のための研究として、ヘルペス脳炎に焦点を当て、脳炎の発症に重要な分子メカニズムの解明を試みた解析の成果も紹介する。

ザンビアの家畜、野生動物及び節足動物が保有するウイルスの探索

ザンビアにおいてブタが保有するアフリカ豚熱に関する疫学知見は数多く報告されている一方、その他のウイルスについてはほとんど未解明であった。筆者らのブタを対象としたウイルス探索研究を通じて、インフルエンザ A ウイルス、哺乳類オルソレオウイルス、豚サペロウイルス、ロタウイルス A、ロタウイルス B、ロタウイルス C の流行実態をザンビアで初めて明らかにした。特に、2009 年に発生したブタ由来のインフルエンザウイルスによるパンデミックからもブタの中で流行するインフルエンザウイルスを調査することが公衆衛生上非常に重要である。本探索研究により南部アフリカ地域のブタから初めてインフルエンザウイルスを分離するとともに、ウイルスの遺伝子解析によりヒトのインフルエンザウイルスがブタ

へ伝播していたことを明らかにした。今後も継続したインフルエンザウイルスのモニタリングにより公衆衛生上のリスクを把握していく必要がある。

コウモリが自然宿主であるプテロパインオルソレオウイルス (PRV) はヒトに重篤な呼吸器疾患を引き起こす。コウモリからヒトに伝播する PRV 感染症は新興感染症としてアジアで注目されているが、アフリカにおける PRV に関する疫学的情報は少ない。筆者らはザンビアの洞窟で捕獲したエジプトルーセットオオコウモリから PRV を分離・同定した (図 1)。コウモリにおける PRV の血清学的調査の結果、大部分のコウモリが PRV に対する中和抗体を保有しており、ザンビアのコウモリにも PRV が流行していることが明らかとなった。さらに、単離した PRV ザンビア株は PRV アジア臨床株よりもマウスに対する病原性が低下しており、アフリカ型低病原性 PRV の存在を初めて明らかにした。また、PRV に加えて、ザンビアのコウモリから新種のヘルペスウイルス、さらにコウモリ及びトガリネズミからそれぞれ新種のオルソレオウイルスを発見し、未知のウイルスがアフリカの野生動物に存在していることが明らかとなった。

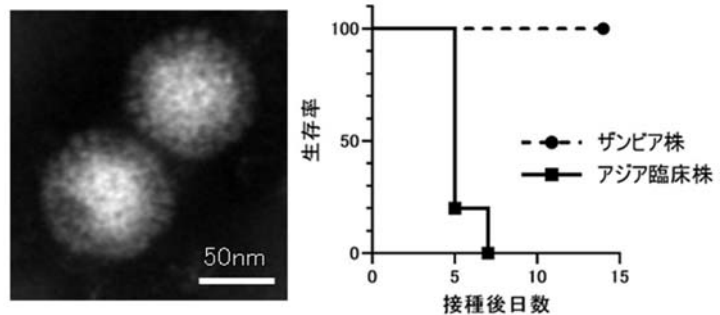


図1 PRVの分離とマウス感染モデルによる病原性試験

マダニ媒介性フラビウイルス (TBFV) はヒトや家畜、野鳥に脳炎や出血熱等の重篤な疾患を引き起こす公衆衛生上重要なウイルスであるが、アフリカにおける TBFV に関する疫学的情報は少ない。筆者らはザンビアのムプルング地区の草原で採取したマダニ 1 検体から新種のフラビウイルスを同定し、ゲノム解析により脊椎動物へ感染する可能性を有することが示唆された。また、検出した新種の TBFV の 3' 非翻訳領域 (3' UTR) にユニークな RNA 二次構造を形成することを明らかにし、*in vitro* における生化学的な解析によってこれらの二次構造が他の TBFV 同様に RNA 分解酵素に対して耐性をもつこと明らかにした。TBFV の 3' UTR はウイルスの病原性に深く関与すると言われており、今後検出した新規フラビウイルスの公衆衛生上のリスクを評価する必要がある。

ヘルペスウイルスの免疫回避機構とその機構を阻止することによる治療戦略

ヘルペスウイルスは自然界に広く分布し、多くの動物種に対して固有のヘルペスウイルス種が存在するため、医学・獣医学・畜産領域で様々なヘルペスウイルス感染症が問題となっている。これら様々なヘルペスウイルスの中で最も研究が進んでいる医学上重要な単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) はヒトに、角膜炎、皮膚炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス及び脳炎といった多様な疾患を引き起こす。1970 年代に開発された抗 HSV 剤であるアシクロビルは高い治療効果を示すが、治療患者の多くに重度の神経機能障害等の後遺症が発生する問題点があり、新たな感染制御戦略が求められている。HSV-1 感染における病態発現には HSV-1 の高度な免疫回避機構が関与しているが、未解明な点も多い。筆者らはヘルペス脳炎の病態解明のために HSV-1 がコードするウイルス酵素のウラシル DNA グリコシラーゼ (vUNG) に着目した。vUNG は DNA からウラシルを特異的に取り除く base excision repair (BER) pathway に

関わる酵素である。HSV-1 感染細胞におけるリン酸化プロテオーム解析によって vUNG の Catalytic site 近傍に位置する Ser-302 がリン酸化されることおよびそのリン酸化が酵素活性およびマウスにおける致死的な脳炎の発症に重要であることを明らかにした。さらに、HSV 感染によりマウス脳内で内因性免疫因子である APOBEC1 の発現が誘導され、APOBEC1 はウイルスゲノム内のシトシンをウラシルへ変換することで抗ウイルス作用を示すことを明らかにした。また、APOBEC1 ノックアウトマウスやリン酸化 vUNG を有するウイルスの感染では DNA 変異が検出されず、vUNG 阻害剤によってマウスにおけるヘルペス脳炎が抑制されることを明らかにした (図2)。これらの成果は vUNG によるウイルスの免疫回避機構を標的にすることで、宿主の持つ APOBEC1 の抗ウイルス活性を復活させ、ウイルス疾患の治療につなげられる可能性を示唆している。

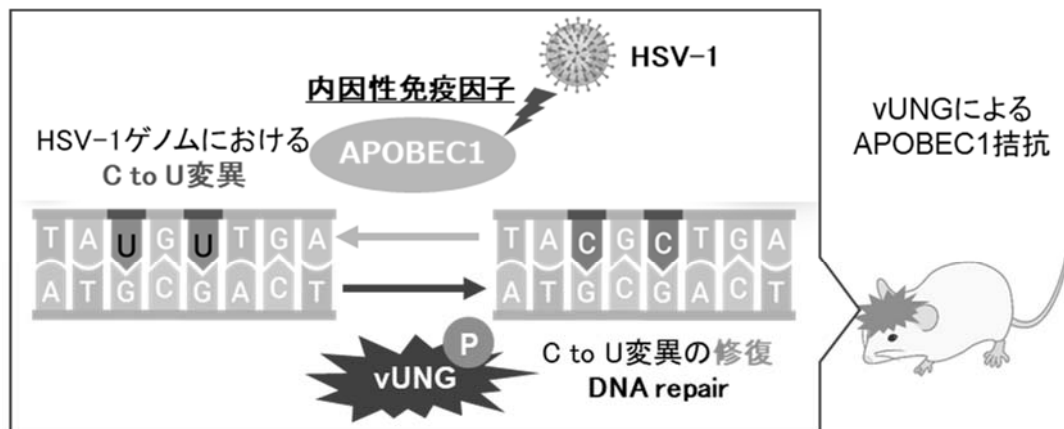


図2 ヘルペス脳炎を司る宿主とウイルス間の分子相互作用の概略

おわりに

今後、フィールド研究を通じて得られた様々なウイルス株を用いて感染症発生時の迅速同定や有効な診断法の開発に有効活用していきたいと考えている。また、得られたウイルス株と応用技術を駆使した解析によりウイルスの病原性発現の分子メカニズムの解明や新たな感染症対策を構築するための基盤研究に発展させていく必要がある。今後もフィールド研究を継続することで様々な感染症の発生リスクを把握し、応用研究と融合することで社会における感染症制御に貢献する研究を推進していきたい。

謝辞

本稿の一連の研究を遂行するにあたり、ご指導いただきました東京大学医科学研究所の川口 寧先生、北海道大学ワクチン研究開発拠点の澤 洋文先生、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所の高田 礼人先生に厚く御礼申し上げます。また、研究に際し様々な形でご支援くださった多くの共同研究者及び関係者の皆様に深く感謝申し上げます。特に、ザンビアでの駐在において、ザンビア大学の Aaron S Mweene 先生、カッパーベルト大学の Bernard M Hang'ombe 先生には多大なご支援賜りました。最後に、本賞の受賞にあたり御推薦くださいました東京農工大学の斎藤 広隆農学府長をはじめ、関係の皆様にご心より感謝申し上げます。

引用文献

1. Kato A*, **Harima H* (*: equally contributed author)**, Tsunekawa Y, Igarashi M, Kitamura K, Wakae K, Nishiyama T, Morimoto S, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Oyama M, Motooka D, Watanabe M, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Okano H, Inada T, Okada T, Muramatsu M, Kawaguchi Y. (2025) Herpes simplex virus 1 evades APOBEC1-mediated immunity via its uracil-DNA glycosylase in mice. *Nature Microbiology*, 10, 1758–1774.
2. **Harima H**, Qiu Y, Sasaki M, Ndebe J, Penjaninge K, Simulundu E, Kajihara M, Ohnuma A, Matsuno K, Nao N, Orba Y, Takada A, Ishihara K, Hall WW, Hang'ombe BM, Sawa H. (2025) First identification and whole genome characterization of rotavirus C in pigs in Zambia. *Virology*, 603, 110385.
3. **Harima H**, Qiu Y, Sasaki M, Ndebe J, Penjaninge K, Simulundu E, Kajihara M, Ohnuma A, Matsuno K, Nao N, Orba Y, Takada A, Ishihara K, Hall WW, Hang'ombe BM, Sawa H. (2024) A first report of rotavirus B from Zambian pigs leading to the discovery of a novel VP4 genotype P[9]. *Virology journal*, 21, 263.
4. Ndebe J*, **Harima H* (*: equally contributed author)**, Chambaro HM, Sasaki M, Yamagishi J, Kalonda A, Shawa M, Qiu Y, Kajihara M, Takada A, Sawa H, Saasa N, Simulundu E. (2023). Prevalence and Genomic Characterization of Rotavirus A from Domestic Pigs in Zambia: Evidence for Possible Porcine-Human Interspecies Transmission. *Pathogens*, 12(10), 1199.
5. **Harima H**, Qiu Y, Yamagishi J, Kajihara M, Changula K, Okuya K, Isono M, Yamaguchi T, Ogawa H, Nao N, Sasaki M, Simulundu E, Mweene AS, Sawa H, Ishihara K, Hang'ombe BM, Takada A. (2023) Surveillance, Isolation, and Genetic Characterization of Bat Herpesviruses in Zambia. *Viruses*, 15(6), 1369.
6. **Harima H**, Okuya K, Kajihara M, Ogawa H, Simulundu E, Bwalya E, Qiu Y, Mori-Kajihara A, Munyeme M, Sakoda Y, Saito T, Hang'ombe BM, Sawa H, Mweene AS, Takada A. (2022) Serological and molecular epidemiological study on swine influenza in Zambia. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(4), e931-e943.
7. **Harima H**, Sasaki M, Orba Y, Okuya K, Qiu Y, Wastika CE, Changula K, Kajihara M, Simulundu E, Yamaguchi T, Eto Y, Mori-Kajihara A, Sato A, Taniguchi S, Takada A, Saijo M, Hang'ombe BM, Sawa H. (2021) Attenuated infection by a Pteropine orthoreovirus isolated from an Egyptian fruit bat in Zambia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(9), e0009768.
8. **Harima H**, Orba Y, Torii S, Qiu Y, Kajihara M, Eto Y, Matsuta N, Hang'ombe BM, Eshita Y, Uemura K, Matsuno K, Sasaki M, Yoshii K, Nakao R, Hall WW, Takada A, Abe T, Wolfinger MT, Simuunza M, Sawa H. (2021) An African tick flavivirus forming an independent clade exhibits unique exoribonuclease-resistant RNA structures in the genomic 3'-untranslated region. *Scientific Reports*, 11(1), 4883.
9. **Harima H**, Sasaki M, Kajihara M, Gonzalez G, Simulundu E, Bwalya EC, Qiu Y, Okuya K, Isono M, Orba Y, Takada A, Hang'ombe BM, Mweene AS, Sawa H. (2020) Characterization of mammalian orthoreoviruses isolated from faeces of pigs in Zambia. *Journal of General Virology*, 101(10), 1027-1036.
10. **Harima H**, Kajihara M, Simulundu E, Bwalya E, Qiu Y, Isono M, Okuya K, Gonzalez G, Yamagishi J, Hang'ombe BM, Sawa H, Mweene AS, Takada A. (2020) Genetic and biological diversity of porcine sapeloviruses prevailing in Zambia. *Viruses*, 12(2), 180.
11. **Harima H**, Sasaki M, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Hang'ombe BM, Changula K, Orba Y, Ogawa H, Simuunza M, Yoshida R, Mweene A, Takada A, Sawa H. (2020) Detection of novel orthoreovirus genomes in shrew (*Crocidura hirta*) and fruit bat (*Rousettus aegyptiacus*). *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82(2), 162-167.