

## コウモリがウイルスの自然宿主になりやすい仕組みを解明

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院生命農学研究科のロナルド タリガン 博士後期課程学生（現・インドネシア ボゴール農科大学 講師）、勝田 哲史 博士前期課程学生、竹前 等 研究員（現・東京農工大学）、飯田 敦夫 助教、本道 栄一 教授らの研究グループは、山口大学及び国立感染症研究所との共同研究で、ウイルス感染に対する哺乳類の自然免疫応答の分子メカニズム<sup>注1)</sup>を新たに発見しました。

本研究により、ヒトへのウイルス感染を媒介する自然宿主（コウモリ）が保持している特徴的な分子機構の理解が進み、培養細胞を用いた簡便な評価法で、他の動物種が自然宿主となり得るかどうかのリスクの推定が可能となります。

この研究成果は、抗ウイルス薬の開発に加え、野生動物を介してウイルスが伝播・拡散するリスクの見積もりに貢献するとともに、予防と治療の両面から、ウイルス感染症の対策に寄与します。

本研究成果は、2021年8月25日付学術出版社シュプリンガーの専門学術誌「Virus Genes」に掲載されました。

## 【ポイント】

- ・一般的に、コウモリは、ヒトに危険なウイルス感染に対する臨床症状（免疫応答）が小さい。
- ・コウモリの自然免疫応答には、他の哺乳類と異なる特徴があるかも知れない。
- ・哺乳類細胞へのウイルス感染実験により、細胞毒性に関わる機構が見えてきた。
- ・パターン認識受容体<sup>注2)</sup> (TLR3, RIG-I および MDA5) やインターフェロン<sup>注3)</sup> (IFNB1 および IFNL1) が感染後の細胞変性とウイルス複製に関わることが示唆された。

## 【研究背景と内容】

コウモリ（哺乳綱翼手目）は、マールブルグウイルス、SARS-CoV、MERS-CoV、ヘンドラウイルス、ニパウイルス、エボラウイルスなどの自然宿主として、ヒトへのウイルス感染に関与しています（図 1）。これらのウイルス感染は、時にはヒトに致命的な疾患を引き起こします。よってコウモリとウイルスと関わりを理解することは、公衆衛生における重要な課題です。

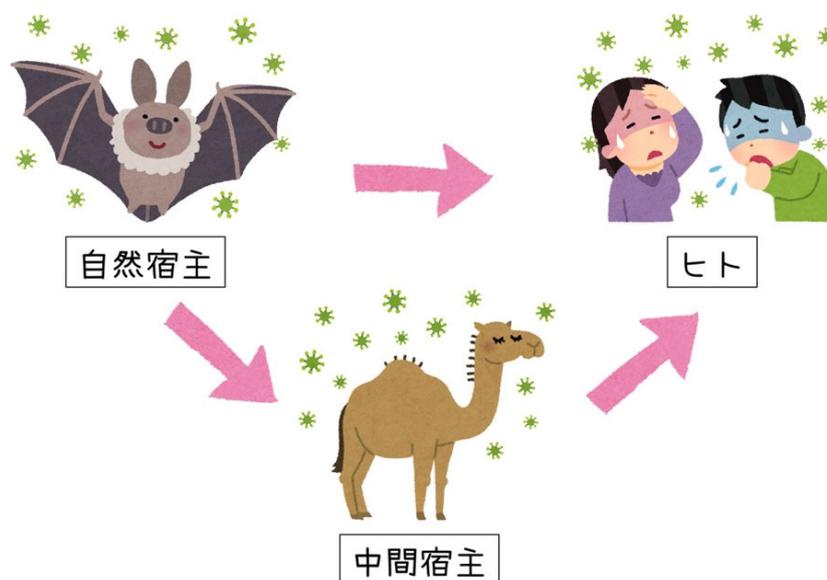


図 1. 中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS-CoV）の伝播モデル  
自然宿主（コウモリ）および中間宿主（ラクダ）では顕著な臨床症状を示さないが、ヒトに感染した場合に重篤な健康被害を引き起こす。

コウモリオルソレオウイルス（PRVs: Pteropine orthoreoviruses）はコウモリ由来の RNA ウイルスです。ヒトへも感染することが知られており、過去に日本でもウイルスが検出されたことがあります。PRV の病原性は、突然変異やインフルエンザウイルスが同様に持つゲノムの遺伝子再集合<sup>注4)</sup>によって変化する可能性があり、潜在的な脅威として注視すべきウイルス種のひとつです。

本研究では4種のコウモリ（ユビナガコウモリ、クビワオオコウモリ、キクガシラコウモリ、ルーセットオオコウモリ）と、ヒトおよびハムスターの腎臓由来の培養細胞を用い、ウイルス感染による細胞毒性評価を行いました。細胞変性<sup>注5</sup>および細胞死を指標とした評価の結果、3種のコウモリ細胞株において、他の細胞種に比べ著しい抗ウイルス活性が観察されました（図2）。

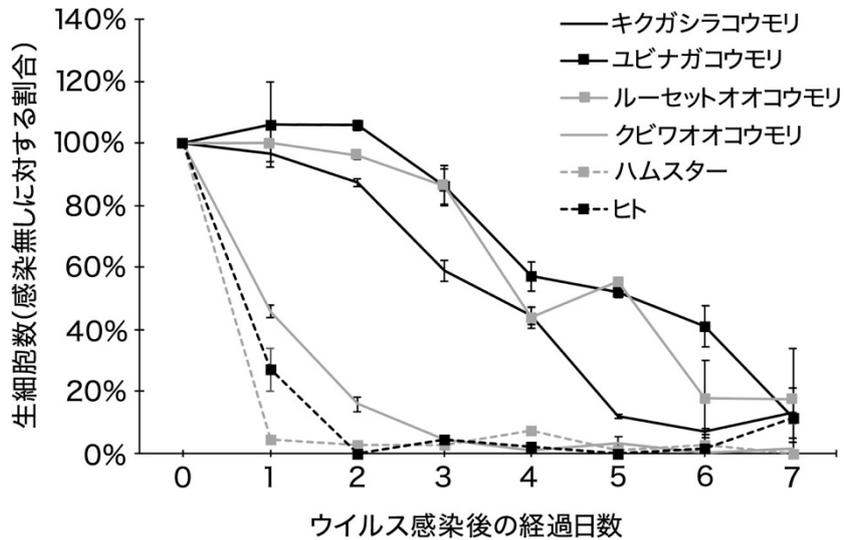


図2. ウイルス感染した哺乳類培養細胞の生存率

ヒトおよびハムスターでは、感染1日後の段階で半数以上の細胞が生存できない。それに対しコウモリでは、4種中3種でウイルス感染による細胞死の割合が低く抑制されている。

抗ウイルス活性を示した細胞種においては、ウイルス感染後にパターン認識受容体（TLR3, RIG-I, MDA5）およびインターフェロン（IFNB, IFNL1）遺伝子の発現が上昇するという共通点が見出されました。また遺伝子機能抑制実験により、これらの遺伝子が感染後のウイルス複製に関与することが示唆されました（図3）。

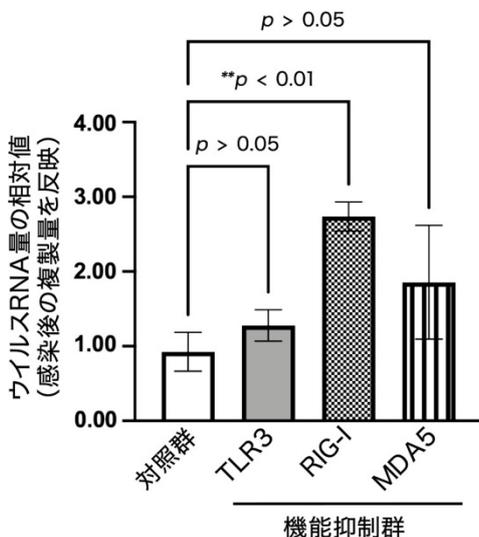


図3. パターン認識受容体遺伝子の機能抑制によるウイルス複製量の変化

キクガシラコウモリ由来の細胞においては、RIG-I遺伝子の機能抑制により感染後のウイルス複製量が有意に増加する。

以上の結果から、パターン認識受容体およびインターフェロン遺伝子は、コウモリにおけるウイルス感染に伴う臨床症状の軽減に寄与し、自然宿主としての形質を決定する要因のひとつである可能性があります。

### 【成果の意義】

コウモリ細胞において、コウモリオルソレオウイルスの細胞変性およびウイルス複製の軽減に寄与する分子機構を明らかにしました。責任遺伝子群はヒトでも保存されており、抗ウイルス薬の開発に向けたターゲットとすることができます。また我々は、日本脳炎ウイルスおよび脳心筋炎ウイルスにおいても、同様の遺伝子群が感染後の細胞変性の軽減に関わっていることを報告しています (Tarigan et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020)。今回明らかにしたパターン認識受容体およびインターフェロン遺伝子は、複数の異なるウイルス種に共通して使用できる薬剤開発のターゲットとなり得る可能性があります。加えて、培養細胞を用いた簡便な評価法は、他の動物種が潜在的な自然宿主になり得るかどうかの推定に応用できる可能性があります。

### 【用語説明】

注1) 分子メカニズム：

生体内の生理現象を制御する遺伝子、タンパク質およびその他の化合物の種類、量、活性および相互作用に関する情報。

注2) パターン認識受容体：

主に自然免疫において、マクロファージや樹状細胞などの自然免疫に関する細胞に存在し、病原体などの異物を認識する機能をもつ受容体。

注3) インターフェロン：

ウイルスに感染した時、生体を守るために体内で作られるタンパク質の一種で、ウイルスを排除や増殖を抑制する働きがある。

注4) 遺伝子再集合：

2つの類似のウイルスが同じ細胞に感染した際に起こる、遺伝物質の混合現象。これまでと異なる遺伝情報を持った、新しいバージョンのウイルスが発生する要因となる。新型インフルエンザの出現は、このしくみによると考えられている。

注5) 細胞変性：

細胞の性状の異常を意味する。細胞に本来あった形質の欠失や、異常な形質が出現することを指す。本研究では、ウイルス感染後に細胞が融合する「合胞体 (syncytium)」の形成を、変性の指標としている。

**【論文情報】**

雑誌名 : Virus Genes

論文タイトル : Distinct interferon response in bat and other mammalian cell lines infected with pteropine orthoreovirus

著者 : Ronald Tarigan, Tetsufumi Katta, Hitoshi Takemae, Hiroshi Shimoda, Ken Maeda, Atsuo Iida, Eiichi Hondo.

DOI: 10.1007/s11262-021-01865-6

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11262-021-01865-6>