

九州大学記者クラブ会員 各位

九州大学広報室

第50回野口英世記念医学賞の受賞について

概 要

第50回野口英世記念医学賞の受賞者として、本学大学院医学研究院 柳 雄介 教授が選考されましたのでお知らせします。

受賞者及び研究事項

九州大学大学院医学研究院 教授 医学博士 柳 雄介

「麻疹ウイルス受容体の解明」

略歴及び研究内容

別紙の資料を参照願います。

授賞式日時及び場所

平成18年11月2日(木)午後2時より

野口英世記念会館ホール(東京都新宿区大京町2-6 TEL:03(3357)0741)

【お問い合わせ】

九州大学大学院医学研究院基礎医学部門

教授 柳 雄介

電話 : 092-642-6135

FAX : 092-642-6140

Mail : yyanagi@virology.med.kyushu-u.ac.jp

第50回 野口英世記念医学賞授賞について

平成18年度第50回野口英世記念医学賞の受賞者及びその研究事項は選考委員(4項)の答申を受け、次のように決定致しました。授賞式は次の通り挙行致します。

1. 受賞者及び研究事項

九州大学大学院医学研究院 教授 医学博士 柳 雄 介
「麻疹ウイルス受容体の解明」

2. 授賞式日時及び場所

平成18年11月2日(木) 午後2時より

野口英世記念会館ホール

東京都新宿区大京町26 TEL 03(3357)0741

3. 授賞式次第の概要

- (1) 選考経過報告 (2) 医学賞授賞 (3) 会長挨拶
(4) 来賓祝辞 (5) 受賞記念講演

尚、当日は受賞者研究資料(歴代受賞者含む)、野口英世博士資料の展示公開

4. 選考委員

委員長	竹田美文	株式会社 シネ・サイエンス研究所 所長	(勤) 03(3960)4931
委員	井上松久	学校法人 北里学園常任理事 北里大学副学長	(勤) 03(3444)6161
同	笹川千尋	東京大学医科学研究所教授	(勤) 03(5449)5252
同	谷口 克	理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター長	(勤) 045(503)7001
同	野本明男	東京大学大学院医学系研究科教授	(勤) 03(5841)3413

平成18年10月

東京都新宿区大京町26

財団法人 野口英世記念会

会長 高添一郎

第50回 野口英世記念医学賞 受賞者略歴

医学博士 ^{やなぎ}柳 ^{ゆう すけ}雄介

略歴

- 昭和55年 九州大学医学部卒業
- 昭和55年～56年 九州大学医学部附属病院医員（研修医）
- 昭和56年～60年 カナダ国トロント大学オンタリオ癌研究所・博士研究員
- 昭和60年～63年 東京大学医学部免疫学・助手
- 昭和63年～平成元年 米国スクリプス研究所・上級研究員
- 平成元年～3年 米国スクリプス研究所・助教授
- 平成3年～7年 東京大学医学部細菌学・助手
- 平成7年～10年 九州大学医学部ウイルス学・教授
- 平成10年～12年 九州大学大学院医学系研究科ウイルス学・教授
- 平成12年 九州大学大学院医学研究院ウイルス学・教授

学位

- 昭和61年 医学博士（東京大学）

財団法人 野口英世記念館

東京都新宿区大京町26

電話 (03) (3357) 0 7 4 1
(03) (3351) 5 8 1 7

麻疹ウイルス受容体の解明

受賞者 医学博士 柳 雄 介

麻疹は小児の代表的ウイルス感染症である。生ワクチンが接種されるようになって先進国では患者数が激減したが、世界的にはまだ開発途上国を中心に毎年 3000 万人の患者と約 50 万人の死者が報告されている。わが国でも年によっては 1 万人以上の患者と数十人の死者が出ている。柳博士は、麻疹ウイルスの受容体が signaling lymphocyte activation molecule (SLAM; 別名 CD150) とよばれる分子であることを明らかにし、麻疹の病態解明のために大きな貢献をした。

ウイルスは、一般に細胞表面の特異的なウイルス受容体に吸着し、細胞内に侵入することによって感染を開始する。したがって、受容体はウイルスの宿主域や細胞に対する親和性（トロピズム）を決定し、ウイルスの病原性にとって重要な意味を持っている。麻疹ウイルスワクチン株の受容体は補体制御因子のひとつである CD46 であることが報告されていた。しかし、CD46 では麻疹ウイルスの感染や病態を十分説明できなかった。柳博士らはまず、ウイルスの細胞侵入を効率良く解析する方法を用いて、麻疹ウイルス野生株の受容体は CD46 とは別の分子であることを明らかにした。次いで、分子生物学的手法を用いて、受容体はリンパ球、マクロファージ、樹状細胞のような免疫系の細胞に発現している SLAM であることを発見した。それにより、麻疹ウイルスの免疫系細胞へのトロピズムや免疫抑制を起す性質をうまく説明することに成功した。また、SLAM は野生株だけでなくワクチン株の受容体としても働き、すべての麻疹ウイルスの受容体であることを明らかにした。柳博士らが新たに樹立したヒト SLAM 発現細胞株は、患者から麻疹ウイルスを分離するのに最も優れた細胞として、国内外の研究施設は勿論、世界中の WHO 関連施設で現在広く用いられている。

柳博士らは、麻疹ウイルスと同じモルビリウイルスに属し、同様の病気を起すイヌジステンパーウイルス、牛痘ウイルスも SLAM を受容体として細胞に感染することを明らかにした。また、麻疹の動物モデルとして、ヒト SLAM を発現する遺伝子改変マウスを作製し、麻疹の病態解明へ向けた研究を推進している。柳博士は、それ以外にも、麻疹ウイルスの細胞侵入以後の複製過程やインターフェロンとの相互作用に関する研究を精力的に進めている。

柳博士による麻疹ウイルス受容体の解明は、麻疹ウイルスの感染や病態の理解を深めるだけでなく、麻疹の診断や治療につながる独創性の高い世界的な研究業績である。

財団法人 野口英世記念館

電話 (03) (3357) 0 7 4 1
(03) (3351) 5 8 1 7

第 50 回野口英世記念医学賞受賞者研究業績

医学博士 柳 雄 介

2006

麻疹ウイルス受容体の解明

柳 雄 介 博士

麻疹は小児の代表的ウイルス感染症である。生ワクチンが接種されるようになって先進国では患者数が激減したが、世界的にはまだ開発途上国を中心に毎年3000万人の患者と約50万人の死者が報告されている。わが国でも年によっては1万人以上の患者と数十人の死者が出ている。麻疹ウイルスは、発熱、発疹などの症状に加え、強い免疫抑制を起こし、それによる二次感染が病気の重篤化の原因になっている。また、数は少ないが、感染後脳炎や持続感染による亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を起こすことが知られている。柳博士は、麻疹の病態解明を目指して研究を行い、受容体の解明を始めとする業績を挙げた。

1. 麻疹ウイルス受容体 SLAM の同定

ウイルスは、細胞表面の特異的な受容体に吸着し、細胞内に侵入することによって感染を開始する。したがって、受容体はウイルスの宿主域や細胞に対する親和性（トロピズム）を決定し、ウイルスの病原性にとって重要な意味を持っている。麻疹ウイルスワクチン株の受容体は、補体制御因子のひとつであるCD46であることが報告されていた。CD46はヒトでは赤血球を除くすべての細胞に発現している。一方、麻疹ウイルス野生株の受容体の本体は不明であった。柳博士らは、ウイルスの細胞侵入を効率良く解析できる水疱性口内炎ウイルスのシュードタイプを用いて、麻疹ウイルス野生株はCD46以外の分子を受容体として使うことを明らかにした¹⁾。次いで、麻疹ウイルス感染に抵抗性の細胞をウイルス感受性に変換できるような遺伝子を探す実験、すなわち発現クローニングを行なった。その結果、麻疹ウイルス野生株の受容体が、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞に発現し、これらの細胞の機能に重要な役割をしている signaling lymphocyte activation molecule (SLAM; 別名CD150) とよばれる分子であることを発見した²⁾。それにより、麻疹ウイルスの免疫系細胞へのトロピズムや免疫抑制を起こす性質をうまく説明することに成功した。SLAMは、免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する膜蛋白であり、細胞外にVドメイン、C2ドメインを持ち、細胞内ではシグナル伝達に関わる種々の分子と相互作用している。柳博士らは、SLAMは野生株だけでなくワクチン株の受容体としても働き、すべての

麻疹ウイルスの受容体であることを明らかにした²⁾。また、SLAMが麻疹ウイルス受容体として機能するのに重要な部位を解析し、Vドメインだけで受容体機能には必要十分であること、また、その中でも60、61、63番目のアミノ酸残基が重要であることを明らかにした^{3、4)}。柳博士らが新たに樹立したヒトSLAM発現細胞株は、患者から麻疹ウイルスを分離するのに最も優れた細胞として、国内外の研究施設は勿論、世界中のWHO関連施設で広く用いられている⁵⁾。

2. 麻疹ウイルスの感染と受容体

柳博士らは、麻疹患者体内（咽頭拭い液中）のウイルスが、SLAMとCD46のいずれを受容体として使うかを定量的に検討し、SLAMを使うウイルスが多数存在するのに対し、CD46を使うウイルスはほとんど存在しないことを明らかにした⁵⁾。したがって、CD46を使う性質は、培養細胞に適応（馴化）したワクチン株特有の性質であると結論された。従来、SLAMはヒトの単球には発現していないとされていた。一方、血中の単球は麻疹ウイルスの主要な標的細胞である。柳博士らは、種々の活性化刺激および麻疹ウイルス自身が、単球にSLAM発現を誘導する能力をもつことを示すとともに、麻疹ウイルスはSLAMを介して単球に感染することを証明した⁶⁾。麻疹ウイルスはSLAMを発現している免疫系細胞以外にも、ヒト体内では一部の上皮細胞、内皮細胞、神経細胞にも感染することが報告されている。麻疹ウイルスの細胞レベルの感染をより感度良く検出するために、柳博士らは緑色蛍光色素を発現する組換え麻疹ウイルスを作製した。このウイルスを用いた実験により、麻疹ウイルスは、SLAMにもCD46にも依存せずに、それ以外の受容体を用いて種々の細胞に、低効率ではあるが感染しうることを証明した⁷⁾。この結果は、SLAMが発現していない上皮細胞、内皮細胞、神経細胞の感染は、このような低効率受容体を介して起こることを強く示唆した。実際、SSPE患者由来の麻疹ウイルスは、SLAM以外にそのような受容体を使って種々の細胞に感染する⁸⁾。麻疹ウイルスが感染すると細胞表面からSLAMの発現が減少（ダウンレギュレーション）する。柳博士らは、麻疹ウイルスのヘマグルチニン蛋白がその現象に関与していることを明らかにした⁹⁾。柳博士は、麻疹ウイルスによる免疫抑制のメカニズムに関して、麻疹ウイルスのエンベロープ蛋白と免疫系細胞上の分子の相互作用が重要な役割をしているというモデルを以前提唱している¹⁰⁾。細胞にシグナルを伝える分子であるSLAMが麻疹ウイルス受容体だと判明したことから、麻疹ウイルスがSLAMを介したシグナルにどのような影響を与えるかについて現在研究が進められている。

3. モルビリウイルス受容体の解明

ヒトの麻疹ウイルスと良く似た性質のウイルスが他の動物にも存在し、モルビリウイルス属に分類されている。これらのうち、イヌジステンパーウイルス、牛痘（リンダーペスト）ウイルスも SLAM を受容体として細胞に感染することを、柳博士らはそれぞれの動物の SLAM 遺伝子をクローニングすることにより証明した^{11, 12)}。この結果は、モルビリウイルスの起源、進化や病原性を考える上で非常に重要な知見である。また、柳博士らが樹立したイヌ SLAM を発現する細胞株は、イヌジステンパーウイルスを分離するのに最も優れた細胞として、国内外の研究施設で広く用いられている。

4. 麻疹ウイルス感染の動物モデルの作製

マウス SLAM は麻疹ウイルスの受容体として機能しない³⁾。そのため、麻疹ウイルスはマウスに感染できない。しかし、ヒト SLAM を発現するようにした遺伝子改変マウスは麻疹ウイルスに感受性を持つようになることが期待される。柳博士らは、そのようなマウスの作製に成功し、現在このマウスを用いて麻疹の病態解明へ向けた研究を進めている。また、免疫応答における SLAM の働きを解析するために SLAM 欠損マウスも作製した¹³⁾。

5. 麻疹ウイルスに関するその他の研究

柳博士は、麻疹ウイルス受容体に直接関係する研究以外にも、麻疹ウイルスに関して重要な研究を行ってきた。麻疹ウイルスの SLAM 陰性培養細胞への馴化に関して、受容体と結合するヘマグルチニン蛋白の変化に加え、それ以外のウイルス蛋白の変化が細胞侵入以後のウイルス複製を促進することにより馴化に寄与しうることを明らかにした^{14, 15)}。また、マウス細胞では、麻疹ウイルス RNA 合成の効率が低いために、ウイルス増殖が悪いことを示した¹⁶⁾。さらに、麻疹ウイルスがインターフェロンの働きを阻害する機構についても解析を進めてきた。特に、V 蛋白や C 蛋白だけでなく、RNA ポリメラーゼ活性のみを持つと考えられていた麻疹ウイルス P 蛋白が抗インターフェロン活性を示すことを明らかにした¹⁷⁾。

柳博士らの一連の研究によって、麻疹ウイルスを含むモルビリウイルスの主要な受容体は SLAM であることが確立された¹⁸⁻²²⁾。また、麻疹ウイルスのトロピズムや培養細胞への馴化、リンパ球減少や免疫抑制などの病態の理解が進んだ。さらに、遺伝子改変マウスを用いた麻疹の動物モデルや、受容体を標的にした抗ウイルス薬の開発

が可能になった。このように、柳博士は、麻疹ウイルス受容体を解明し、麻疹ウイルスの感染や病態の理解を深めるだけでなく、麻疹の診断や治療につながる独創性の高い世界的な研究業績を挙げた。

参 考 文 献

1. Tatsuo H, Okuma K, Tanaka K, Ono N, Minagawa H, Takade A, Matsuura Y, Yanagi Y. Virus entry is a major determinant of cell tropism of Edmonston and wild-type strains of measles virus as revealed by vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing their envelope proteins. **J Virol** 74:4139-4145, 2000.
2. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. **Nature** 406:893-897, 2000.
3. Ono N, Tatsuo H, Tanaka K, Minagawa H, Yanagi Y. V domain of human SLAM (CDw150) is essential for its function as a measles virus receptor. **J Virol** 75:1594-1600, 2001.
4. Ohno S, Seki F, Ono N, Yanagi Y. Histidine at position 61 and its adjacent amino acid residues are critical for the ability of SLAM (CD150) to act as a cellular receptor for measles virus. **J Gen Virol** 84:2381-2388, 2003.
5. Ono N, Tatsuo H, Hidaka Y, Aoki T, Minagawa H, Yanagi Y. Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. **J Virol** 75:4399-4401, 2001.
6. Minagawa H, Tanaka K, Ono N, Tatsuo H, Yanagi Y. Induction of the measles virus receptor SLAM (CD150) on monocytes. **J Gen Virol** 82:2913-2917, 2001.
7. Hashimoto K, Ono N, Tatsuo H, Minagawa H, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. **J Virol** 76:6743-6749, 2002.
8. Shingai M, Ayata M, Ishida H, Matsunaga I, Katayama Y, Seya T, Tatsuo H, Yanagi Y, Ogura H. Receptor use by vesicular stomatitis virus pseudotypes with glycoproteins of defective variants of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis. **J Gen Virol** 84:2133-2143, 2003.
9. Tanaka K, Minagawa H, Xie MF, Yanagi Y. The measles virus hemagglutinin downregulates the cellular receptor SLAM (CD150). **Arch Virol** 147:195-203, 2002.
10. Yanagi Y, Cubitt BA, Oldstone MB. Measles virus inhibits mitogen-induced T cell proliferation but does not directly perturb the T cell activation process inside the cell. **Virology** 187:280-289, 1992.

11. Tatsuo H, Ono N, Yanagi Y. Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. **J Virol** 75:5842-5850, 2001.
12. Seki F, Ono N, Yamaguchi R, Yanagi Y. Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. **J Virol** 77:9943-9950, 2003.
13. Davidson D, Shi X, Zhang S, Wang H, Nemer M, Ono N, Ohno S, Yanagi Y, Veillette A. Genetic evidence linking SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product, to Src-related kinase FynT in T(H)2 cytokine regulation. **Immunity** 21:707-717, 2004.
14. Seki F, Takeda M, Minagawa H, Yanagi Y. The recombinant wild-type measles virus containing a single N481Y substitution in its haemagglutinin cannot use receptor CD46 as efficiently as that having the haemagglutinin of the Edmonston laboratory strain. **J Gen Virol** 87:1643-1648, 2006.
15. Tahara M, Takeda M, Yanagi Y. Contributions of matrix and large protein genes of the measles virus Edmonston strain to growth in cultured cells as revealed by recombinant viruses. **J Virol** 79:15218-15225, 2005.
16. Vincent S, Tigaud I, Schneider H, Buchholz CJ, Yanagi Y, Gerlier D. Restriction of measles virus RNA synthesis by a mouse host cell line: trans-complementation by polymerase components or a human cellular factor(s). **J Virol** 76:6121-6130, 2002.
17. Ohno S, Ono N, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. Dissection of measles virus V protein in relation to its ability to block alpha/beta interferon signal transduction. **J Gen Virol** 85:2991-2999, 2004.
18. Yanagi Y. The cellular receptor for measles virus - elusive no more. **Rev Med Virol** 11:149-156, 2001.
19. Tatsuo H, Yanagi Y. The morbillivirus receptor SLAM (CD150). **Microbiol Immunol** 46:135-142, 2002.
20. Yanagi Y, Ono N, Tatsuo H, Hashimoto K, Minagawa H. Measles virus receptor SLAM (CD150). **Virology** 299:155-161, 2002.
21. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S, Seki F. Measles virus receptors and tropism. **Jpn J Infect Dis** 59:1-5, 2006.
22. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. **J Gen Virol** 87:2767-2779, 2006.