



九州大学



筑波大学  
University of Tsukuba



香川大学  
KAGAWA UNIVERSITY



中部大学



北里大学  
KITASATO UNIVERSITY



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

九州大学広報室

〒819-0395 福岡市西区元岡 744

TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139

MAIL:koho@jimukyushu-u.ac.jp

URL:http://www.kyushu-u.ac.jp

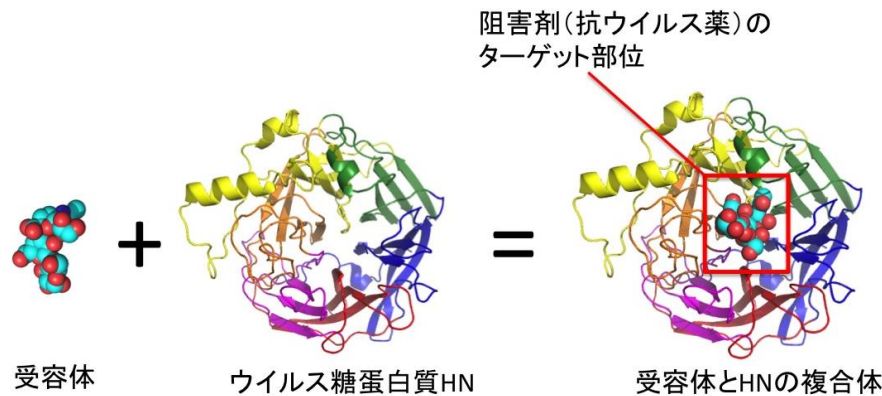
**PRESS RELEASE (2016/09/27)**

## 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の原因ウイルスの受容体構造を解明 －病原性やワクチンに関して新発見－

九州大学医学研究院の柳雄介教授と橋口隆生准教授、生体防御医学研究所の神田大輔教授、薬学研究院の白石充典助教、筑波大学の竹内薫准教授、香川大学の中北慎一准教授、中部大学の鈴木康夫客員教授、北里大学北里生命科学研究所の中山哲夫特任教授、東京大学の清水謙多郎教授と寺田透特任准教授、高エネルギー加速器研究機構の清水伸隆准教授らの共同研究グループは、日本でも小児を中心に毎年数十万人の患者が出ている流行性耳下腺炎（ムンプス、おたふくかぜ）の原因ウイルスであるムンプスウイルスがヒトに感染するために利用する受容体の構造を解明し、ウイルス糖蛋白質と結合した状態を原子レベルの分解能で可視化することに成功しました。流行性耳下腺炎に罹患すると髄膜炎や脳炎、難聴といった重篤な合併症を引き起こすことがあるため、非常に重要なウイルス感染症として研究が進められています。

本研究成果は、ムンプスウイルスの感染メカニズム解明に大きく貢献するだけでなく、今後、流行性耳下腺炎のワクチンや抗ウイルス薬の開発・改良へ期待されます。また、既感染者やワクチン接種者の一部がムンプスウイルスに感染する理由を解明する重要な情報を提供します。

本研究成果は、平成 28 年 9 月 27 日（火）に、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of USA」に掲載されました。



(図 1)

細胞表面にある受容体構造にウイルス表面にある糖蛋白質 HN が結合することがきっかけとなり、ウイルスがヒトの細胞に侵入します。その構造を原子レベルの分解能で可視化することに成功しました。

### 研究者からひとこと：

ウイルス感染症の病態の解明と治療法の開発を行っています。時間はかかりますが、ヒトの健康への貢献を目指して研究を進めており、今回の成果がその一翼を担うことを期待しています。

【お問い合わせ】九州大学大学院医学研究院

教授:柳 雄介(やなぎ ゆうすけ)

電話:092-642-6138 FAX:092-642-6140

Mail : yyanagi(a)virology.med.kyushu-u.ac.jp

准教授:橋口 隆生(はしぐち たかお)

Mail : takaoh(a)virology.med.kyushu-u.ac.jp

## ■背景

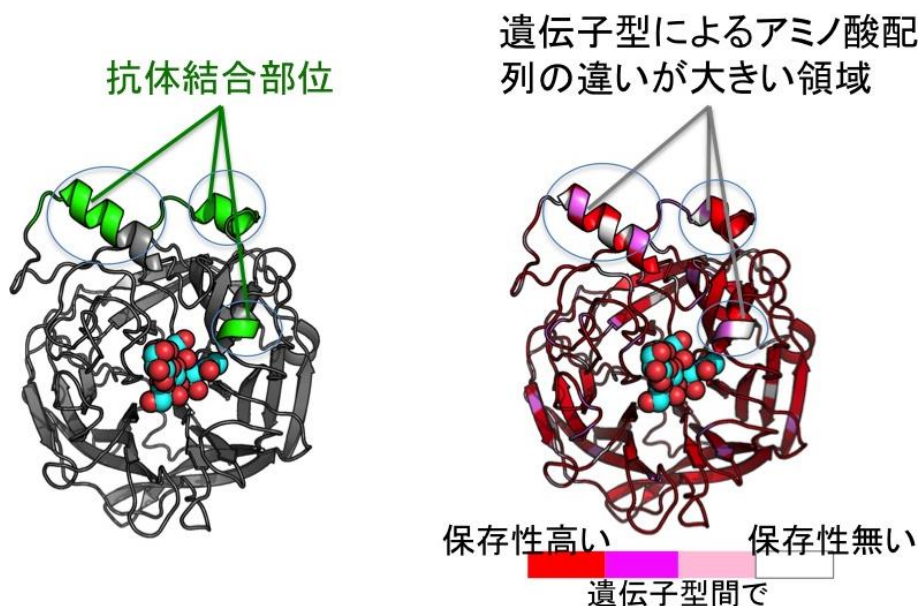
流行性耳下腺炎（ムンプス、おたふくかぜ）は、日本だけでも小児を中心に毎年数十万人の患者が出ている重要な全身性ウイルス感染症です。臨床的特徴として2日以上持続する急性耳下腺腫脹が挙げられ、無菌性髄膜炎、感音性難聴、脳炎、精巣炎、卵巣炎、膵炎など種々の合併症を引き起こします。入院加療を要する髄膜炎の合併は特に重要で、流行性耳下腺炎と診断された患者全体の1～2%が発症します。また、ムンプス難聴は患者の0.1～1%にみられ、日本で年間700～2,300人が発症していると推定されています。

ムンプスワクチン接種でも、無菌性髄膜炎（頻度：0.01-0.1%）やムンプス脳炎（頻度：0.0004%）が低頻度ながら副反応として報告されています。現在、我が国ではムンプスワクチン接種は定期接種ではなく任意接種となっているため、ワクチン接種率は20%以下と低く、およそ4年に一度の全国規模の流行を今も繰り返し、社会問題となっています。

## ■内容

今回、ウイルス学的実験と構造生物学的実験、コンピュータ科学計算、生化学的実験を組み合わせ研究を行い、ムンプスウイルスがヒトに感染するために利用する受容体が単純なシアル酸ではなく、 $\alpha$ 2,3-結合型シアル酸を含む3糖（シアル酸-ガラクトース-グルコース（*N*-アセチルグルコサミン））構造が必要であることを解明しました。受容体とはウイルスが人に感染する際に利用する、細胞上に発現している分子のことで、分子が特定できると病態の解明が大きく進展します。また、研究グループは受容体とウイルス糖蛋白質HNが結合した状態を原子レベルで可視化することにも成功しました（図1）。受容体とウイルス糖蛋白質HNは鍵と鍵穴の関係にあることから、その詳細な結合様式が明らかになることで、阻害剤（抗ウイルス薬）の開発に大いに役立ちます。

さらに、流行性耳下腺炎のワクチン接種を受けた人や過去に感染歴がある人でもウイルスに感染してしまう現象が報告されています。その理由の一つが、12種類あるムンプスウイルスの遺伝子型間で、ウイルス糖蛋白質HNのアミノ酸配列の違いが特に大きい領域に抗体が出来やすいためである（抗体がウイルス感染を阻害できる全ての遺伝子型に共通で重要な部位に出来にくい）ことが、今回明らかとなりました。（図2）。これは、今後のワクチン改良に向けて重要な情報になります。



（図2）

遺伝子型によるアミノ酸配列の違いが特に大きい領域に抗体が出来やすい（抗体がウイルス感染を阻害できる全ての遺伝子型に共通で重要な部位に出来にくい）ことで、既感染者やワクチン接種者であっても一部がムンプスウイルスに感染すると考えられます。

## ■効果・今後の展開

近年、欧米を中心に、HIV やインフルエンザウイルスなどでウイルス糖蛋白質の原子レベルでの形に基づいてワクチンや抗ウイルス薬の開発・改良が進められています。今回、ムンプスウイルスの受容体を解明し、糖蛋白質との複合体構造が原子レベルの解像度で明らかになったことにより、流行性耳下腺炎についても同様の手法でのワクチンや抗ウイルス薬の開発・改良への道が開かれました。本研究成果は、Protein Data Bank を通じて一般公開されます。現在、九州大学の柳教授、橋口准教授らの研究グループは阻害剤探索の研究も進めています。

## ■発表論文

論文名 : “Trisaccharide containing  $\alpha$ 2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus”  
著者名 : Marie Kubota, Kaoru Takeuchi, Shumpei Watanabe, Shinji Ohno, Rei Matsuoka, Daisuke Kohda, Shin-ichi Nakakita, Hiroaki Hiramatsu, Yasuo Suzuki, Tetsuo Nakayama, Tohru Terada, Kentaro Shimizu, Nobutaka Shimizu, Yusuke Yanagi & Takao Hashiguchi

雑誌名 : *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*

## ■謝 辞

本研究は、科学研究費補助金および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究」事業による支援を受けました。

本研究の構造解析に使用した大規模放射光施設として、以下の施設・事業に支援をして頂きました。  
高エネルギー加速器研究機構 Photon Factory (つくば、日本)  
創薬等支援技術基盤プラットフォーム (東京、日本)

## 【研究に関するお問い合わせ】

九州大学大学院医学研究院・ウイルス学分野

教授 柳 雄介 (やなぎ ゆうすけ)

准教授 橋口 隆生 (はしぐち たかお)

電話 : 092-642-6138 FAX : 092-642-6140

Mail : yyanagi(a)virology.med.kyushu-u.ac.jp (柳) \*(a)は@

Mail : takaoh(a)virology.med.kyushu-u.ac.jp (橋口) \*(a)は@

筑波大学医学医療系 生命医科学域 環境微生物学研究室

准教授 竹内 薫 (たけうち かおる)

電話 : 029-853-3472

Mail : ktakeuch(a)md.tsukuba.ac.jp \*(a)は@

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 生物情報工学研究室

教授 清水 謙多郎 (しみず けんたろう)

電話 : 03-5841-5455

Mail : shimizu(a)bi.a.u-tokyo.ac.jp \*(a)は@

## 【報道に関するお問い合わせ】

九州大学広報室

電話 : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimv.kyushu-u.ac.jp

筑波大学広報室

電話 : 029-853-2039 FAX : 029-853-2014

Mail : kohositu@un.tsukuba.ac.jp

東京大学農学系事務部総務課総務チーム総務・広報情報担当

電話：03-5841-5484 FAX：03-5841-5028

Mail：koho@ofc.a.u-tokyo.ac.jp

香川大学広報室

電話：087-832-1029 FAX：087-832-1115

Mail：koho0@jim.ao.kagawa-u.ac.jp

中部大学入学センター事務部広報課

電話：0568-51-5541

Mail：koho@chubu.ac.jp

北里研究所 総務部広報課

電話：042-778-7883 FAX：042-778-8187

Mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp

【AMEDの事業に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 戦略推進部 感染症研究課

電話：03-6870-2225

Mail：shinkou-saikou@amed.go.jp