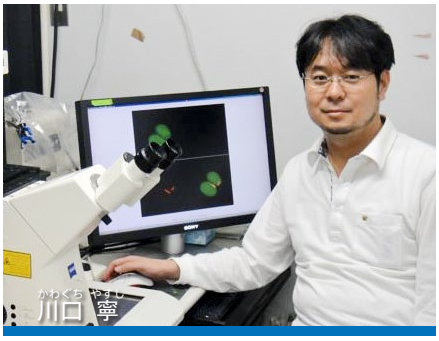
ヘルペスウイルス感染の受容体はミオシン分子だった

筋繊維での働きが有名なミオシンが、ウイルスの受容体だなんてことがあるのだろうか？ ── 単純ヘルペスウイルスの研究を進めてきた川口寧（かわぐちやすし）准教授は、実験データを見て驚いた。すぐさま詳細な解析に着手。懸命な実験により、非筋肉性のミオシンが、ウイルスの細胞侵入において重要な働きを果たすことが明らかになった。



── Nature ダイジェスト：ミオシン分子がウイルス感染に関与しているとは、驚きですね。

川口：そうなんですよ。最初は私たちも当惑しました。単純ヘルペスウイルスの受容体分子を探していたのですが、その正体がみえてきて、思わず「ミオシンかよ……」といってしまいました。ミオシンといえば、誰もがまず思い浮かべるのは、筋肉としての働きですからね。最近は、細胞運動などに関与するミオシンも見つかっていますが。

── 正体がみえてきたときのことを、教えてください。

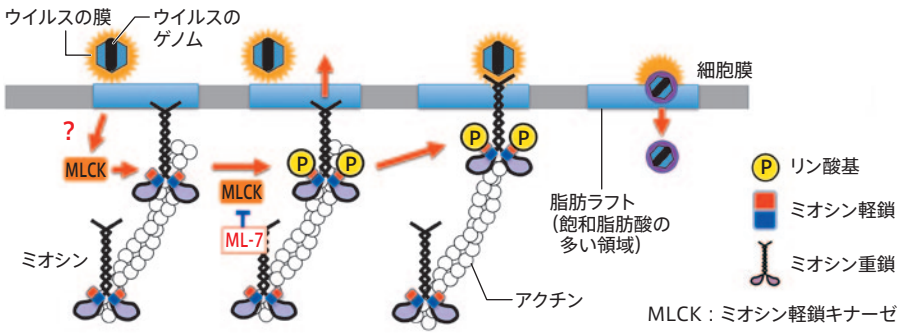
ウイルスがヒト（宿主）に感染する際には、その細胞表面に取り付いて、それから侵入していきます。私たちは、細胞表面でウイルスに付くタンパク質を分離し、精製することができたので、これこそウイルスの侵入を可能にする宿主細胞の受容体に違いないと大喜びで、そのタンパク質の同定に質量分析を依頼したのです。

しばらくして、質量分析をしてくれた専門家から連絡がありました。実に沈んだ声で、「分析したところ、ミオシンでした」と。実験失敗に違いないと気遣ってくれたのでしょう。私たちも、意外な結果に一瞬呆然（ぼうぜん）としました。

── それから、どうされたのですか？

「実験データを信じよう」が私の研究のポリシーです。きちんと行った実験ならば、予想外の結果にも、何らかの情報が含まれているはずです。そこで、ミオシン分子について、詳細な解析を進めることにしました。

それに私はウイルス学者なので、もともと、「予想外の結果」に慣れています。というのも、ウイルスは宿主のさまざまな仕組みを利用して生きているので、ウイルスの研究をしていると、ウイルスが思ってもみない宿主細胞の機能を引き出していることに遭遇するのです。



単純ヘルペスウイルスが細胞に侵入する仕組みのモデル。何らかのシグナルによりミオシン軽鎖キナーゼが活性化されて、ミオシン（非筋肉ミオシン IIA）分子の軽鎖とよばれる部分をリン酸化すると、ミオシンが細胞表面に出てくる。そして、ミオシン分子の重鎖とよばれる部分とウイルスの gB（糖タンパク質 B）が結合すると、ウイルスが細胞内に侵入する。キナーゼの阻害剤 ML-7 を使用すると、ミオシンの細胞表面への誘導が阻害され、ウイルスの感染も阻害される。

── ミオシン分子の解析は、具体的には？

うれしいことに、調べれば調べるほど、ミオシンが単純ヘルペスウイルスの受容体だという証拠が増えていったのです。

筋肉の成分とは異なる非筋肉性のミオシンが、なぜだかわからないが細胞の表面に存在する、という文献が見つかりました。私たちの実験結果と整合性があり、研究を進める自信となりました。

そして、ミオシンとウイルスの結合を阻害する実験に苦労の末成功し、その結果、ウイルスの感染が阻害されることを確認できたのです。

さらに、単純ヘルペスウイルスに通常ならばあまり感染しない細胞に対して、強制的にミオシンを過剰発現させると、感染が増強されることもわかりました。

こうして、半信半疑だった思いが確信へと変わっていったのです。歳月もかかりましたし、決して平坦な道のりではありませんでしたが、ミオシンが受容体であると証明することができました[1]。

数分間のタイムラグの謎

── 単純ヘルペスウイルスの受容体は、ほかにも報告されていますが、違いは？

単純ヘルペスウイルスの外側は、膜（エンベロープ）で覆われていますが、その膜から、糖タンパク質が飛び出ています。この糖タンパク質が、宿主の細胞表面の

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved

受容体と結合するわけです。糖タンパク質には種類があり、gD（糖タンパク質 D）に対する受容体は、ほかの研究者が既に発見していました。

gB（糖タンパク質 B）の受容体については、それが存在するという概念は、荒瀬尚（あらせひさし）大阪大学教授が証明していました[2]。私たちもその研究に協力しましたが、実は、ウイルスの病態を説明できる受容体の実体は見つかっていなかったのです。

どういうことかといいますと、単純ヘルペスウイルスの感染では、まず上皮細胞に感染が起こります。しかし、上皮細胞に存在する gB 受容体が、これまで発見されていなかったのです。それがミオシンであると、今回わかったのです。

――この受容体が、おもしろい挙動を示すことも発見されたそうですね？

そうです。この gB 受容体であるミオシンは、実は、普段は細胞の内部に存在し、あまり細胞表面に出ていません。細胞内で、細胞の運動や細胞の骨格の維持に関与しています。ところが、ウイルスが細胞に取り付くと、ミオシンの細胞表面量が増加するのです。この過程には数分かかります。

なぜ数分かかるのか、その理由はまだわかりません。しかしこの観察結果は、過去の文献に記載されていたいろいろな実験データをうまく説明することができるので、私たちは皆、あれとも符合する、これとも合致すると、また自信を深めました。例えば、単純ヘルペスウイルスの細胞内への侵入は、数分間のタイムラグの後に始まるという実験データがあったのですが、これは、私たちの観察結果とぴったり整合しています。

感染の防御へ向けて

――ミオシンの不思議な挙動のメカニズムについて、何かわかりましたか？

ミオシンを細胞の表面に誘導するのは、宿主細胞に含まれるミオシン軽鎖キナーゼ酵素であることを突き止めました。これはよく知られている酵素で、タンパク質をリン酸化する働きをします。

では、この酵素を活性化するシグナルは何なのか？　これはまだ想像の域を出ませんが、単純ヘルペスウイルスがまず gD 受容体と結合し、その刺激がこの酵素を活性化するのかもしれません。

これも想像の域を出ませんが、ウイルスは、細胞のもつ仕組みを利用するようにして進化することが多いので、ミオシンが細胞の表面に誘導される過程には、細胞にとっても何か重要な事柄が潜んでいるのかもしれませんね。

――感染防御薬への期待が膨らみますね。

単純ヘルペスウイルスは口唇ヘルペス、脳炎、性器ヘルペス、皮膚や眼の感染症を引き起こします。口唇ヘルペスは、日本人の 10 人に 1 人がかかるほどですし、脳炎は深刻な症状をもたらします。

私たちは、これらの病気の治療薬を開発できそうで、わくわくしています。上述の酵素、ミオシン軽鎖キナーゼの作用を阻害する ML-7 という薬剤を使うと、病気の予防効果がありました。単純ヘルペスウイルスは一度感染すると完治は難しいので、感染を防御できる薬が開発できれば、たいへん有用となるはずです。

まず、たくさん実験しよう

――研究で大切にしていることは？

いろいろあります。「ウイルスを使って実験しよう」がその 1 つ。単純ヘルペスウイルスはゲノムサイズが大きいため、扱いが難しく、個々のタンパク質（遺伝子）のみを使って実験する人が多いのです。でも、実際の感染の条件が再現できるように、ウイルスゲノム全部を使うことが大切だと思うのです。今回の私たちの実験でも、もし、gB 糖タンパク質だけ使って実験していたら、ミオシン軽鎖キナーゼを活性化するシグナルが不足し、受容体を発見できなかったかもしれません。

大切にしていることは、あと、ハードワーク。たくさん実験すること。頭で考えて思い付くアイデアなんてたかが知れています、少なくとも私の場合は。たくさん実験をして、わからないことがわかるようになる「きっかけ」を数多く作ることが重要だと思っています。

今回の私たちの研究成果も、ハードワークの成果です。実際に実験に当たってくれて、さまざまな発見や思いもよらない結果に、一緒に大喜びし、びっくりし、そして時々落胆した大学院生の有井潤（ありいじゅん）君（現在、ユタ大学ポスドク）のハードワークの賜物（たまもの）でもあるのです。

――今後の方針は？

ウイルスの感染過程には、まだまだ未知のことがいっぱいあり、それを明らかにしていきたい。そのとき、特定のタンパク質だけに対象をしぼらず、ウイルスの全体像をみることにこだわった研究を続けていきたいと考えています。

それも、数多くの実験を通して、わからないことをわかるようにしていく発見の過程が、私にはいちばんおもしろいのです。

――ありがとうございました。 ■

聞き手は藤川良子（サイエンスライター）。

1. Arii J. *et al. Nature*, **467**, 859–862 (2010).
2. Satoh T. *et al. Cell*, **132**, 935–944 (2008).

AUTHOR PROFILE

川口　寧

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 感染制御系ウイルス学分野 独立准教授。1992 年、東京大学農学部獣医学科卒業、95 年、同大学院博士課程修了。95 年、シカゴ大学がんウイルス研究所ポスドク（Bernard Roizman 研究室）。97 年、東京医科歯科大学難治疾患研究所助手、2002 年、名古屋大学医学系研究科助教授を経て、2005 年より現職。2002 年、JST さきがけ研究者。日本ウイルス学会杉浦奨励賞、日本獣医学会獣医学奨励賞受賞。ヘルペスウイルスの増殖機構・病原性機構を研究。

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved