

シアル酸で決まるインフルエンザの流行

—インフルエンザウイルスのヒトへの伝播—

はじめに

2009年、世界的大流行（パンデミック）となったブタ由来新型インフルエンザ（H1N1）、今後、ヒト間で世界的大流行となるかも知れない高病原性鳥インフルエンザなど、インフルエンザの流行には、シアル酸という糖を含む糖鎖（シアロ糖鎖）がとても深く関わっていることをご存じでしょうか？また、オセルタミビル、ザナミビルなどの抗インフルエンザウイルス薬もシアル酸に類似の形をしています。ここでは、インフルエンザの流行とシアロ糖鎖とのとても深い関わりについて最先端の研究成果を解説します（[文献1](#)）。



中部大学・生命健康科学部・教授
生命健康科学研究所長
ヘルスサイエンスヒルズセンター長
鈴木康夫

インフルエンザウイルスの特徴

インフルエンザウイルスは、電子顕微鏡では球、楕円、時にはフィラメント状「新型インフルエンザ(H1N1)ウイルスはこの形に見えることが報告されました」に見えます。球状の場合、直径は約1万分の1ミリメートルです。すなわち、ウイルス粒子を横に1万個並べるとやっと1ミリメートルになる大きさです。ウイルスは生きた生物や細胞に取り付き増殖します。ウイルスの標的となる生物を宿主と言います。インフルエンザウイルスには、宿主細胞膜由来の膜（エンベロープと呼ばれます）があり、ここに、2種類のスパイクタンパク質が突き出しています。これらはヘマグルチニンとノイラミナーゼと呼ばれます（図1）。ヘマグルチニンスパイクはウイルスが宿主細胞膜にあるウイルスのレセプター（受容体）に吸着する上で、また病原性を発現する上で必須です。

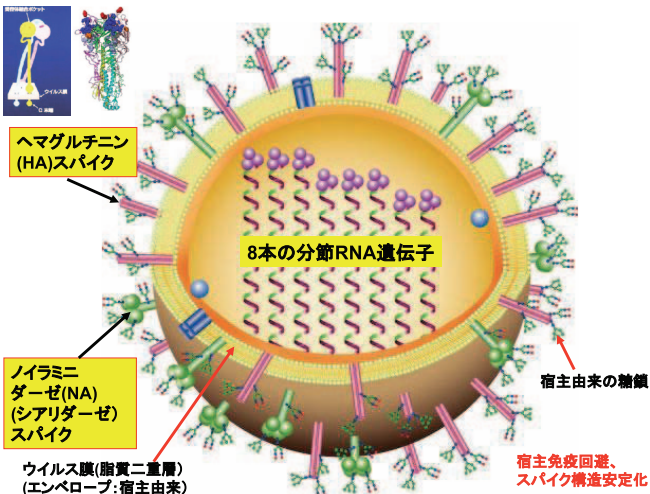


図1 インフルエンザウイルスの模式図

一方、ノイラミナーゼスパイクは、ウイルスの細胞内での増殖やウイルスが宿主細胞膜から芽を出すように出芽し、宿主細胞から離れて隣の細胞へと感染が拡大して行く過程で必須の役割をしています。ウイルスノイラミナーゼは、宿主細胞膜からアンテナの様に突きだしているシアロ糖鎖の末端にあるシアル酸を切り出す酵素です。この酵素により宿主細胞膜上のシアル酸が切り取られるとウイルスは、宿主に吸着・感染出来なくなりますのでレセプター破壊酵素とも呼ばれています。つまり、宿主細胞膜に存在するレセプターの本体は、シアロ糖鎖であり、ウイルスヘマグルチニンは、そのシアロ糖鎖へ結合するタンパク質です（図2）。

興味深いことに、ウイルスが持つヘマグルチニンやノイラミナーゼには糖鎖が付いています。このように、糖鎖が付いたタンパク質を糖タンパク質と呼びます。インフルエンザウイルスには糖鎖を合成する遺伝子はありません。ですから、ヘマグルチニンとノイラミナーゼに付いている糖鎖は宿主由来です。つまり、ウイルス

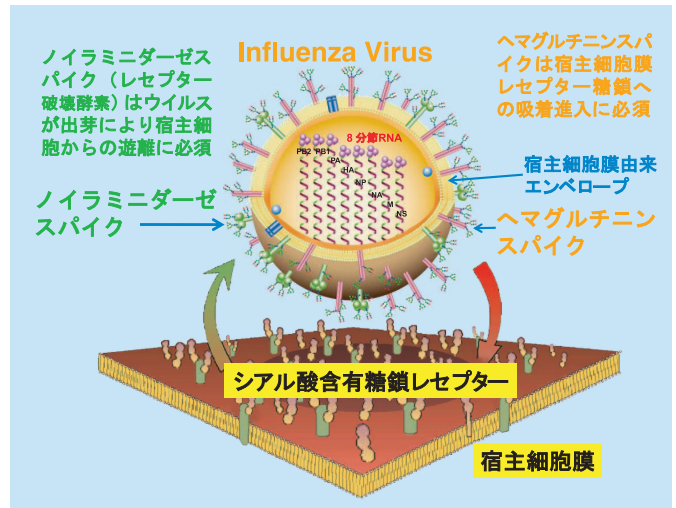


図2 インフルエンザウイルスおよびその宿主細胞膜シアロ糖鎖レセプター

は、宿主が持つ糖鎖と類似の糖鎖を自分のからだに付けることにより、少しでも宿主に似せ、宿主の免疫監視機構から逃れようとしているのです。ウイルスが宿主細胞に感染し、子供のウイルスが細胞内で作られていく過程では、子供のウイルスのヘマグルチニンとノイラミナーゼには最初宿主由来のシアロ糖鎖が付いています。しかし、このシアロ糖鎖に自分のヘマグルチニンが結合してしまい、ウイルス同士が凝集して、出芽出来なくなってしまいます。そこで、ウイルスが順調に出芽するためにノイラミナーゼが働いて自分に付けているシアロ糖鎖からシアル酸を切り出して出芽が出来るようにしているのです。言い換えれば、ノイラミナーゼは、インフルエンザウイルスのレセプターからシアル酸を切り出し、レセプターを破壊しますので、感染成立には不利に働きますが、ウイルスが出芽して、感染を広げる上で絶対に必要なものなのです。ノイラミナーゼの遺伝子を破壊し、ヘマグルチニンスパイクは持つが、ノイラミナーゼを欠くウイルスを作りますと、そのウイルスは、宿主細胞に感染・増殖しますが、ウイルス粒子の出芽が起こらず、感染が広がらないことがわかっています。1個のウイルス表面には約500個のヘマグルチニンスパイクがほぼ均等に分布していますが、ノイラミナーゼスパイクは100個ほどしか無く、ウイルス表面に局在しています。ですから、インフルエンザウイルスはノイラミナーゼスパイクのない部分でヘマグルチニンを介して宿主細胞へ感染出来るのです。オセルタミビルやザナミビルは、ノイラミナーゼの働きを阻害するので、一度宿主細胞に侵入したウイルスは、この薬のために、宿主細胞から外へ出られず、周りの細胞への感染が抑えられるのです（文献2,3,4）。

インフルエンザウイルスヘマグルチニン (HA) およびノイラミナーゼ (NA) とシアロ糖鎖レセプターの発見
インフルエンザウイルスのレセプターがシアロ糖鎖で

あるという発見は、1940年代初頭、ハーバード大学の G. Hirstが奇妙な現象を観察したことに端を発します。彼は、ニワトリ赤血球とインフルエンザウイルスを4℃で混ぜると赤血球は、直ちに互にくっついて凝集を起しますが、その凝集塊を37℃に保温すると凝集塊はほぐれて赤血球が分散すること、さらに、この分散した赤血球を再び新しいインフルエンザウイルスと4℃で混合したところ、もはやその赤血球は凝集しないことを見出したのです。彼は、この観察から、赤血球表面にはウイルスに対するレセプターの存在を予言し、且つ、ウイルス表面には赤血球に結合する物質（ヘマグルチニン）とレセプターを破壊する酵素が含まれている可能性を示唆しました。後に、1940年代後半、これも偶然に、オーストラリアのF.M. Macfaren（エリザホール研究所）らにより、インフルエンザウイルスのレセプターを破壊する酵素が、ウイルスとは全く関係のないコレラ菌培養濾液に存在することが発見されたのです。さらに、この酵素は、1950年代に、同じ研究所のA. Gottchalkらによりノイラミニダーゼであることが明らかにされたのです。

ることがわかっています。そして、シアル酸は、通常、動物細胞膜の糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の末端にあることがわかってきたのです（図3）。そして、ノイラミニダーゼはそのシアル酸を末端から切り出す酵素だったのです。ノイラミニダーゼはシアル酸を外す酵素なので、シアリダーゼとも呼ばれています。つまり、G. Hirstが予測したインフルエンザウイルスが持つ、レセプター破壊酵素は、ノイラミニダーゼ、つまり、宿主細胞膜にある糖タンパク質や糖脂質の末端にあるシアル酸をはずす酵素であったわけです。言い換えますと、インフルエンザウイルスのレセプターはシアル酸であるということになります。実際、宿主細胞からシアル酸を取ってしまうと、ウイルスは宿主細胞へくっつけなくなってしまうことから、宿主細胞の糖タンパク質や糖脂質にあるシアル酸は、インフルエンザウイルスの感染、つまり、ウイルスの吸着に非常に重要な役目をしています。このシアル酸を含む糖鎖はシアロ糖鎖と呼ばれます。1985～1986年、私たちは、初めて、インフルエンザウイルスのレセプターとして、シアル酸だけではなくシアル酸を含む特別な糖鎖配列（シアロ糖鎖配列）の構造（シアリルラクトサミン構造：シアル酸 α 2-6(3) Gal β 1-4(3) GlcNAc β 1-)を明らかにしました（文献5,6）。すなわち、インフルエンザウイルスの宿主細胞への結合・吸着にはシアロ糖鎖が深く関わっているのです。

A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニンとノイラミニダーゼは現在、各々16種類、9種類の亜型が存在し、その組み合わせは実に16×9=144種類にもなります。今回、世界的大流行となったブタ由来新型インフルエンザ（H1N1）ウイルスは、1918年に世界で4000万人を殺したスペインインフルエンザと同じH1N1です。また、現在、流行している季節性のインフルエンザはH3N2（1968年に香港で発生したパンデミック株と同じ亜型なのでA/香港型とも呼ばれる）とB型です。インフルエンザウイルス粒子はわずか8本の分節状のRNA遺伝子により作られます。インフルエンザウイルスは、非常に変異しやすく、そのため、ワクチン株は数年ごとに流行するウイルス株に合わせて変えていく必要があるほどです。インフルエンザウイルスの変異様式には少なくとも2つが知られています。

1つ目は、連続変異（Antigenic Drift）と呼ばれる変異です。これは、ウイルスの遺伝子の複製過程で必然的に起こる間違いにより、わずかのアミノ酸が置換したウイルスタンパク質が作られ、それがウイルス粒子中に取り込まれるので、少しずつ変異したウイルスが作られる変異です。二つ目は、不連続変異（Antigenic Shift）と呼ばれ、この場合は大きく抗原性が変わるので、人類は誰もこのウイルスに感染した経験が無く、抗体を持たないため世界的大流行になる場合があります。この変異は、例えば、ヒトとトリのインフルエンザウイルスが中間宿主であるブタに同時に感染した場合、ブタ体内で両ウイ

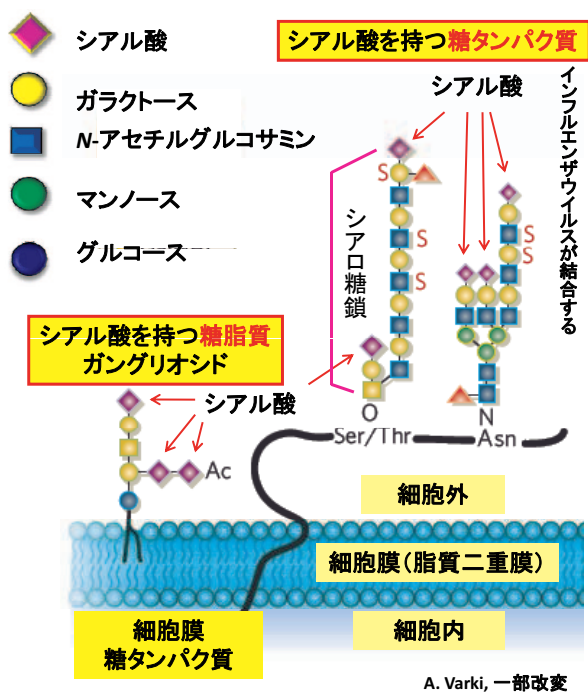


図3 シアル酸を持つ糖タンパク質と糖脂質

ノイラミニダーゼとは、細胞膜表面の糖鎖の末端にある、ノイラミン酸と呼ばれる分子を切り出す酵素です。ノイラミン酸は、糖の一種で、ドイツのKlenkによって顎下腺ムチンにある酸性の成分として1940年初頭に名前が付けられました。これは後に、1957年ころからシアル酸と呼ばれるようになりました。すなわち、自然界に存在するノイラミン酸は、様々な分子の形をしていて、そのファミリーをシアル酸と総称したのです。シアル酸の名前の由来は、このファミリーがだ液中のムチン（ギリシャ語でシアロス、sialos）から見つかったためなのです。いまではこのシアル酸の形は自然界に50種類以上あ

ルスの分節RNAが混合して、全く新しい8本の分節を持つウイルス（遺伝子再集合体）が誕生し、これがヒト間感染を可能とするウイルスである場合、世界的大流行が発生します。2009年春、メキシコで発生した新型インフルエンザ（H1N1）ウイルスは、4種（北米ブタ、トリ、ヒト、ユーラシアブタ）のインフルエンザウイルス遺伝子が、ブタの中で再集合体を形成した新型のウイルスで、このウイルスの確認後、わずか7週間で世界的大流行になりました。興味深いことにブタの気道には、ヒトとトリの両方のインフルエンザウイルスを受け入れるシアロ糖鎖レセプターが存在しています。

すべてのA型インフルエンザウイルスの起源は野生水鳥

インフルエンザは地球上で最も広く分布する人獣共通感染症の一つです。その病原体がインフルエンザウイルスです。A、B、C型が知られています。世界的大流行を起こす型はA型で、これは、ヒトのみでなく、様々な動物にも感染しています。B、C型は主にヒトの間で地域的流行を起こしています。ウイルスは、宿主が死ぬば自分も生きられないので、通常は宿主と共存関係を保っています。このような宿主を自然宿主と言います。A型ウイルスの自然宿主は驚くべきことに、カモなどの野生水鳥なのです。すなわち、すべてのA型インフルエンザウイルスの起源は野生水鳥です。A型ウイルスは野生水鳥に潜んでいる間は、おとなしく、低病原性で、水鳥を殺しません。ウイルスは、自然宿主である水鳥の、腸管の細胞膜にあるシアロ糖鎖へ結合して、腸管細胞で感染・増殖し、糞と共に湖水中へ排出されます。そして、それを飲んだ他の水鳥に感染が広がっていきます。野生水鳥は、時に数万匹の群れをつくり、地球をまたに渡りをします。従って、大量のインフルエンザウイルスは、渡り鳥とともに、世界中に広がっていきます。そして、野生水鳥と接触したアヒル、ガチョウ、地カモなどの水禽に伝播し、やがて、その水禽を飼っている人やそのまわ

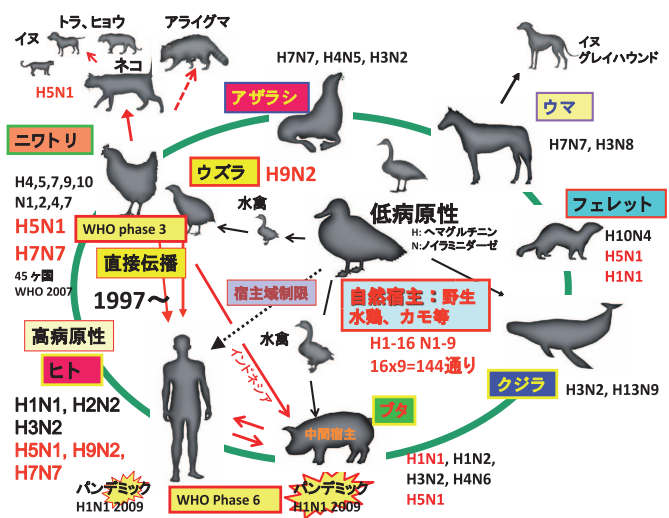


図4 A型インフルエンザウイルスの宿主域 (Y. Suzuki, *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 399-408, 2005のFig. 1より。一部改変)

りにいるニワトリ、ウズラ、七面鳥などの陸に住む家禽類やブタなどの家畜へと伝播していきます。

野生水鳥の中ではおとなしかつたA型インフルエンザウイルスは、陸に暮らすニワトリなどの家禽類に伝播し、その間で流行をくりかえしているといつかニワトリを殺すような高病原性を獲得する時があります。インフルエンザウイルスはとても変異し易いウイルスです。ウイルスの変異により高病原性になったり、宿主域も拡大していきます。世界には、湖水のほとりで、ヒトと家畜や家禽と一緒に暮らしているところがたくさんあります。このようなところは野生水鳥からインフルエンザウイルスが侵入しやすい場所といえます。この様にして、野生水鳥の世界にいたA型インフルエンザウイルスは陸に住むニワトリやブタなどに入ります。現在、感染が拡大し、ヒトへの伝播も起こっている高病原性トリインフルエンザも、もとは野生水鳥が起源です（図4）。

高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルス

1997年、香港で発生した高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）は、世界を震撼させました。このウイルスは、これまでヒトの間で流行したことの無い全く新しい亜型（H5N1）を持っており、人類にこのウイルスに対する免疫がないばかりか、歴史上初めて直接ニワトリからヒトへ伝播し、18人に感染、6名を死亡させたからです。その後、このウイルスは、ユーラシア、アフリカ、中近東にまで拡散しました。H5N1ウイルスは、ニワトリをほぼ100%殺す非常に高い病原性を持っており、これまでに、数億匹のニワトリが斃死し、そして殺されました。さらに、世界で538人に感染、317人が死亡しました（WHO、2011年3月29日現在）。このウイルスの特徴は、高い病原性があり、トリを殺し、トリから直接ヒトへ感染はしますが、ヒト-ヒト間の伝播は限定的であることです。つまり、1997年に香港で発生以来、家禽の間で流行、中国では、野鳥も大量に殺しましたが、未だヒト世界での流行には至っていません。しかし、これまで限定的ですが、H5N1の家族内感染もあります。では、何故、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルスはトリの間で流行し、時々、ヒトへも直接伝播するのでしょうか？また、何故、H5N1は、未だ、ヒト-ヒト間流行を起こしていないのでしょうか？最近、私たちの研究を含め、トリインフルエンザウイルスのヒトへの伝播機構が明らかになってきました。これによりますと、トリインフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスでは明らかにレセプター認識特異性が異なることが解りました。トリの間で速やかに伝播するトリインフルエンザウイルスは、宿主細胞膜のシアル酸α2-3ガラクトース含有糖鎖（これをトリ型レセプターと呼びます）という糖鎖配列に優先的に結合します。この糖鎖配列は、トリの腸管などに多く存在しているのですが、ヒトの喉（上気道を含む）には、分布が少ない事が報告されています。

ですから、トリのH5N1ウイルスは、トリの細胞には容易に感染しますが、ヒトの喉には、レセプターが少ないので感染しにくいと考えられます。一方、ヒトの間で、流行している例えば季節性のヒトインフルエンザウイルスは、シアル酸 α 2-6ガラクトース含有糖鎖（ヒト型レセプターと呼びます）という配列に優先的に結合します（文献1-3）。最近、ヒトの喉や上気道には、ヒト型レセプターが存在しますが、下気道やその奥の肺胞には、ヒト型レセプターとトリ型レセプターの両方があることがわかってきました。そして、これまで、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルスの感染を受けた人は、多くの場合、H5N1感染トリと直接接触し、大量のウイルスを下気道や肺にまで吸い込んだ場合、感染が起きていることがわかってきました。アジア諸国では、家禽を庭先で飼ったり、ライブマーケットで生きたニワトリを買ってきて、それを殺し、調理するという文化があります。このような風習が高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染を起こしていたかも知れません。近年、私たちは、この高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルスが、トリ型レセプターのみならず、ヒト型レセプターも認識結合できる変異を起こしていること、この変異は、ウイルスヘマグルチニンのアミノ酸がわずか1つか2つ置換するだけで起こることなど、H5N1ウイルスがヒト-ヒト間で伝播する変異を起こし始めていることを見出してきました。今後は、地球レベルで、トリインフルエンザウイルスのヒト型への変異を継続的に監視する必要があります（図5）。

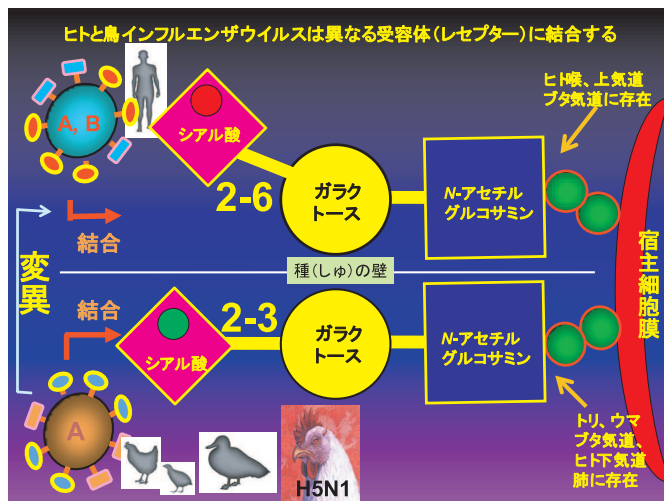


図5 ヒトおよびトリインフルエンザウイルスのシアロ糖鎖レセプター

新型インフルエンザ（H1N1）ウイルス（2009）の登場

2009年4月、WHOは、ブタ由来新型インフルエンザ（H1N1）がメキシコで発生していることを発表、6月には、世界的大流行に入ったことを宣言しました。幸い、このウイルスは、高病原性鳥インフルエンザウイルスに比べて、病原性はそれほど高くありませんでしたが、ウイルス性肺炎による重症死亡例も散発しました。このウ

イルスは1918年に大流行したスペインインフルエンザと同じ亜型（H1N1）で、1918年以前に生まれたヒトは今回の新型インフルエンザウイルスに対する抗体を持っていることから、スペインインフルエンザウイルスと類似の抗原性をもつウイルスとも言えます。このウイルスはトリ、ヒト、北米ブタ、ユーラシアブタインフルエンザウイルスの遺伝子再集合体であり、前項で述べた高病原性鳥インフルエンザウイルスとは対照的にヒト間で非常に速やかに感染が拡大しています（文献7）。この違いはどこから来るのでしょうか？一つの答えは、このウイルスのヘマグルチニンがヒトの喉や上気道に多いヒト型レセプター（シアル酸 α 2-6ガラクトース含有糖鎖）へ容易に結合できる性質を既に持っているからです。実際、ヘマグルチニン遺伝子にその性質を付与する変異が見つかっています。ブタの気道には、トリおよびヒトのインフルエンザウイルスを受け入れる両方のシアロ糖鎖レセプター（シアル酸 α 2-3ガラクトースおよびシアル酸 α 2-6ガラクトース含有糖鎖）があり、今回のウイルスはトリインフルエンザウイルス、ヒトインフルエンザウイルス、さらに北米およびユーラシアブタインフルエンザウイルスの遺伝子が、ブタの中で再集合し、新しく生まれた新型ウイルスなのです。現在の私たちは、このウイルスに対する抗体を持たないことに加えて、ヒトの喉にあるシアロ糖鎖への結合性を持つウイルスであるため、これほど速く世界中に広まったと考えられます。

1918年のスペインインフルエンザの場合は、第1波と、さらにそれより大きい第2波が主に襲ってきたとされています。第1波のウイルスは、元のトリ型のウイルスヘマグルチニンと比較するとわずか、1つのアミノ酸が代わっていました。すなわち、190番目のアミノ酸がグルタミン酸からアスパラギン酸へ変異していました。このウイルスのレセプター結合特異性はトリウイルスが2-3のみに結合したのに対して、2-3,2-6の両方のレセプター（つまりトリ、ヒトの両方）へ結合する性質を持っていました。しかし、数ヶ月後に襲ってきた第2波のスペインインフルエンザウイルスのヘマグルチニンでは、190番の他にもう一つ225番のアミノ酸が変異していました。すなわち、225のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸に代わっていたのです。つまり、190と225の両方がアスパラギン酸になっていたのです。そして、このウイルスはヒト型レセプター（2-6）のみに結合するように変異していたのです。スペインインフルエンザの場合、第2波で非常に多くの人々が感染し、亡くなっていますが、これは、ウイルスがヒトの喉や上気道にあるレセプターへ容易に結合できる変異（2-6への結合性）を獲得したためであることがわかったのです。

1918年スペインインフルエンザ（スペイン風邪）

人類はこれまでに少なくとも4回インフルエンザの世界的大流行を経験してきました。1918年のスペイン風

邪、1957年のアジア風邪、1968年の香港風邪、そして、2009年発生したブタ由来新型インフルエンザ（H1N1）です。この中で、特にスペイン風邪は、世界で2000～4000万人が死亡、日本でも38万人～40万人死亡した記録があります。感染者は実に世界で5～6億人、当時の世界人口の約1/4が感染したことになります。ブタおよびヒトのインフルエンザウイルスが初めて分離されたのは各々1930年、1933年ですから、スペイン風邪の当時は、この病原体が何かわかりませんでした。スペイン風邪の発生がどこであったかは定かではありませんが、早い時期に米軍基地を襲った記録があり、北米が発生地である可能性があります。近年、スペイン風邪で亡くなったヒトの肺から、ウイルスの遺伝子を増幅して、当時のウイルスの8本の遺伝子とウイルス粒子の再生に成功しました。つまり、非常に危険なウイルスの人工合成ができたこととなります。その結果、このウイルスはスペイン風邪の病原体であり、A型H1N1亜型であることが証明されました。このウイルスの起源は、トリインフルエンザウイルスですが、ヒトに伝播する前にどの中間宿主を経たかは、正確にはわかっていません。しかし、同じ時期に北米ブタの間でスペイン風邪と同じH1N1ウイルスが発生したことから、ブタを介した可能性も指摘されています。

この北米ブタH1N1ウイルスは、その後、90年間、現在に至るまで、ずっと北米ブタの間で安定的に維持されており、古典的ブタウイルス（Classical swine influenza virus）と呼ばれています。このウイルスを持つブタが長年の間にヒト、トリ、さらにユーラシアブタインフルエンザウイルスに感染し、その遺伝子再集合体が新たに生まれ、今回の新型インフルエンザ（H1N1）ウイルスが誕生したと考えられます。トリのインフルエンザウイルスがヒトへ直接伝播することは希ですが「しかし、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルスは、ヒトが感染ニワトリに接触し、ウイルスを気道深く吸い込んだ場合、ニワトリから直接ヒトへ伝播しました」、ブタのウイルスはかなり容易に宿主の壁を飛び越えてヒトへ入って来ることがわかっています。すなわち、ブタは、その体内でウイルスが変異し、ヒトの喉にあるレセプターへの結合性を獲得し易い宿主であると言えます（文献8）。従って、ブタは、トリのウイルスがヒトへ伝播する上で中間宿主として重要な役割を持っているのです。私たちは、河岡教授（東大医科研）と共同で、インドネシア（これまでに175人に感染、144人死亡、WHO、3月29日、2011）では、トリH5N1ウイルスのブタへの伝播がかなりの頻度で起こっている事実や、ブタから分離されたH5N1ウイルスはヒト→ヒト感染が起こるようにレセプター認識特異性の変異を獲得しつつある可能性も見出しています。

スペイン風邪に話を戻しましょう。当時、スペイン風邪は7ヶ月で世界中に広まったと言われています。何

故、スペイン風邪ウイルスが、これほど速くヒト間で広がったのか、これまで謎でした。インフルエンザウイルスのヘマグルチニンとノイラミニダーゼスパイクは宿主のレセプターへの結合や宿主細胞からの出芽に必須の役割を果たします。そこで、私たちはスペインインフルエンザウイルスのヘマグルチニンとノイラミニダーゼを持つ人工的に再生したウイルスを用いて、これがヒトの喉にあるシアロ糖鎖レセプター（シアル酸 α 2-6ガラクトース）へ結合するかをしらべました。その結果、このウイルスは、トリウイルスが起源なのにもかかわらず、季節性のヒトインフルエンザウイルスと同様に、ヒトの喉や上気道に多く存在するヒト型レセプター（シアル酸 α 2-6ガラクトース含有糖鎖）へ結合する変異を遂げていることがわかりました（文献9）。言い換えれば、スペインインフルエンザウイルスのヒト間での世界的大流行は、ウイルスの宿主細胞膜上のシアロ糖鎖レセプターへの結合性の変異に大きく関わっていることが証明されたわけです。

抗インフルエンザウイルス薬

最近風邪を引いて病院へ行きますと、インフルエンザか否かの迅速診断を行い、診断が確定されますと抗インフルエンザウイルス薬が処方される場合があります。現在、日本の病院で使われている抗インフルエンザウイルス薬のうち、4種（オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル）は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬です。このうち、ザナミビル（治療にはこれを吸入します）は、ウイルスの受容体糖鎖を構成するシアル酸という糖の誘導体です。つまり、糖がインフルエンザの薬として使われています。また、経口投与が可能なオセルタミビルも、八角という薬用植物から取れるシキミ酸という物質から作られ、シアル酸と類似の構造をしています。このように、シアル酸の誘導体は、抗インフルエンザウイルス薬として実用化されています。最近、オセルタミビル耐性の季節性インフルエンザ（H1N1）ウイルスが発見され、これが世界で流行しました。さらに、オセルタミビル耐性の新型インフルエンザ（H1N1）ウイルスや高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）ウイルスの検出も報告されており、今後、新たな抗インフルエンザウイルス薬の開発が非常に重要になっています。

おわりに

ヒトの間で毎年流行する季節性のインフルエンザウイルスは、飛沫感染、接触感染などにより、ヒトからヒトへと速やかに感染が拡大していきます。私たちが調べた季節性インフルエンザウイルスは、全て、ヒトの喉や上気道に多く分布するヒト型シアロ糖鎖レセプター（シアル酸 α 2-6ガラクトース含有糖鎖）へ結合し、トリ型シアロ糖鎖レセプター（シアル酸 α 2-3ガラクトース含有

糖鎖)へは結合しません。季節性インフルエンザウイルスもその起源はカモなどの野生水鳥ウイルスです。一方、野生カモから分離されたインフルエンザウイルスは、逆にトリ型のシアロ糖鎖レセプター(シアル酸 α 2-3ガラクトース含有糖鎖)へ優先的に結合します。そして、カモなどのウイルスは直接ヒトへは伝播せず、中間宿主を介してヒトへ伝播するように変異し、その結果、ヒト世界に居着くと考えられています。これまで、何故そのような伝播経路をとるのか謎でしたが、私たちのウイルスのレセプター認識特異性の研究からその謎が解けてきました。例えば、中間宿主と考えられるブタや家禽であるウズラ体内から、ヒト型シアロ糖鎖レセプターへ結合するウイルスが実際分離されています。今後、これらの中間宿主におけるインフルエンザウイルスの受容体認識変異の監視(サーベイランス)が、パンデミックを予測する上で、非常に重要になってくると思われま

文献

1. 瀬名秀明(鈴木康夫監修):インフルエンザ21世紀 文春新書、文藝春秋社(2009)
2. 鈴木康夫:特集:インフルエンザウイルス、感染の化学的理解に向けて、宿主細胞へのウイルス結合・吸着 現代化学11月号、18-22(2010)
3. 古田 彩:新型インフルエンザの行方 日経サイエンス4月号、18-19(2011)
4. 鈴木 隆、鈴木康夫:宿主細胞からのウイルス脱出 現代化学 11月号、45-50(2010)
5. Suzuki, Y., Matsunaga, M., Matsumoto, M.: N-Acetylneuraminyllactosylceramide, GM3-NeuAc, a new influenza A virus receptor which mediates the adsorption-fusion process of viral infection. Binding specificity of influenza virus A/Aichi/2/68 (H3N2) to membrane-associated GM3 with different molecular species of sialic acid. *J. Biol. Chem.*, 260 (3), 1362-1365 (1985).
6. Suzuki, Y., Nagao, Y., Kato, H., Matsumoto, M., Nerome, K., Nakajima, K., Nobusawa, E.: Human influenza A virus hemagglutinin distinguishes sialyloligosaccharides in membrane-associated gangliosides as its receptor which mediates the adsorption and fusion processes of virus infection. Specificity for oligosaccharides and sialic acids and the sequence to which sialic acid is attached. *J. Biol. Chem.*, 261 (36), 17057-17061 (1986).
7. 鈴木康夫:パンデミック(H1N1)2009ウイルス ファルマシア45, (10), 977-982 (2009)
8. Nongluk Sriwilaijaroen, Sachiko Kondo, Hirokazu Yagi, Nobuhiro Takemae, Takehiko Saito, Hiroaki Hiramatsu, Koichi Kato, Yasuo Suzuki: N-glycans from porcine trachea and lung: Predominant NeuAc α 2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor. *PLoS ONE*, 6, issue 2, e-16302 (2011)
9. Darwin Kobasa, Ayato Takada, Kyoko Shinya, Peter Halfman, Masato Hatta, Steven Theriault, Hiroshi Suzuki, Hidekazu Nishimura, Keiko Mitamura, Norio Sugaya, Taichi Usui, Takeomi Murata, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Heinz Feldman, Yoshihiro Kawaoka: Enhanced pathogenicity of influenza A viruses possessing the haemagglutinin of the 1918 pandemic. *Nature*, 431, 703-707 (2004).

パンデミック:世界的大流行

シアル酸:全ての脊椎動物細胞やある種のバクテリアに普遍的に存在する糖の一種。

シアロ糖鎖:シアル酸を持つ糖鎖。この糖鎖は細胞の糖タンパク質や糖脂質(ガングリオシドとも呼ばれる)に含まれ、様々な働きをしている。

ウイルスレセプター:宿主細胞膜に存在するウイルスと結合する受容体

ヘマグルチニン(HA):インフルエンザウイルスが持つ2種類のスパイクの内の1つ。インフルエンザウイルスは、ある種の赤血球表面のシアロ糖鎖レセプターに結合し赤血球を凝集させるので、赤血球凝集素とも呼ばれる。

ノイラミニダーゼ(NA):インフルエンザウイルスが持つもう一つのスパイク。シアロ糖鎖レセプターの末端にあるシアル酸を遊離する酵素活性(シアリダーゼ活性)を持つ。これにより、ウイルスが宿主細胞のレセプターへ結合できなくなるので、レセプター破壊酵素とも呼ばれる。

亜型:A型インフルエンザウイルスに存在するヘマグルチニン(H1~H16)とノイラミニダーゼ(N1~N9)の型

遺伝子再集合体:インフルエンザウイルスは8本の分節状の遺伝子をもつ。2種類のウイルスが同一の中間宿主に感染した場合、2つのウイルスの分節遺伝子が宿主中で再集合して、新しい8本の分節遺伝子を持つハイブリッドウイルスが誕生する場合、このウイルスを遺伝子再集合体という。