

学 術

ウサギカリシウイルス、ヒトカリシウイルスの 宿主特異性と血液型抗原

白 土 東 子

国立感染症研究所 ウイルス第二部第一室

はじめに

ウサギカリシウイルスであるウサギ出血病ウイルス (Rabbit hemorrhagic disease virus : RHDV) と ヒトカリシウイルスであるノロウイルス (Norovirus: NoV) の病態は一見大きく異なる。RHDVはウサギの上気道および消化管上皮に感染し、多くの器官、特に肺、心臓および腎臓で播種性血管内凝固症候群を引き起こし、重症化する。これに対し、NoVはヒトの腸管上皮に感染し、嘔吐、下痢を主症状とする急性胃腸炎を引き起こすものの、一般に軽症で経過する。RHDVの宿主域は狭く、ウサギのみに限られており、また、NoVの宿主域も狭く、大部分はヒトから分離される。互いに感染する、という報告は無い。しかし、RHDVとNoVは宿主細胞表面上の糖鎖認識において共通の性質を示し、ともに上皮細胞上の糖鎖である血液型抗原を認識する。ウイルス学上では同じ科に分類され、かつ糖鎖認識において共通の性質を示すにも関わらず病態が異なる所以は、宿主側であるウサギとヒト生体内での血液型抗原の発現分布の違いに左右されている可能性が高い。本稿では、RHDVと血液型抗原との結合に関する報告、NoVと血液型抗原との結合に関する報告を紹介する。

ウイルス感染と糖鎖

糖鎖は、タンパク質や脂質に結合した状態で主に細胞表面上に存在している。生物種毎、個体毎、組織毎に異なる構造の糖鎖が結合しており、細胞に

とって個性的な衣装であるといえる。細胞表面上の糖鎖は、ウイルス吸着因子として一般的な分子であり、多くのウイルスが糖鎖構造の違いを認識して感染する宿主、組織を決めている、すなわち宿主特異性を決定していることが知られている。宿主特異性と糖鎖との関連性が現在までに最も解析されているのが、インフルエンザウイルスである。A型インフルエンザウイルスは多様な宿主動物に感染できるが、ある特定の宿主に馴化したウイルスは他の宿主へは容易には感染できない。A型インフルエンザにおけるこの宿主特異性は、ウイルスタンパク質であるヘマグルチニンと宿主細胞表面に発現されている糖鎖であるシアル酸との結合によって決定されている。細胞上のシアル酸とガラクトースをつなぐlinkageは、ヒトの上気道粘膜においては $\alpha 2-6$ であり、ヒトから分離されるインフルエンザウイルスは $\alpha 2-6$ に結合するウイルスである。これに対し、カモの腸管粘膜に発現されているシアル酸は $\alpha 2-3$ linkageであり、トリから分離されるインフルエンザウイルスは $\alpha 2-3$ に結合するウイルスである。トリから分離されたウイルスがヒトに感染するという報告は無い。しかし、 $\alpha 2-3$ 、 $\alpha 2-6$ の両方を上気道粘膜に発現しているブタにトリインフルエンザウイルスが感染すると体内で免疫圧力などが加わることによって、一部のウイルスのアミノ酸配列に変異が起き、それらが糖鎖認識を変化させ、 $\alpha 2-6$ により強く結合するようになる。この変異ウイルスはヒト上部気道粘膜上の $\alpha 2-6$ への吸着を介してヒトに感染できるようになる。

細胞表面上のシアル酸やヘパラン硫酸などのマイナス電荷を帯びた糖鎖がウイルス吸着因子としての役割を担うことが多く、前者を認識するウイルスとしてA型インフルエンザウイルスが属するオルソミクソウイルス、さらにポリオーマウイルス、レオウイルス、コロナウイルス、パラミクソウイルス、パルボウイルス、後者を認識するウイルスとしてアデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、フラビウイルスが知られている¹⁾。これに対し、本稿で解説するウサギカリシウイルス、ヒトカリシウイルスは電荷を帯びない血液型抗原 (Histo-blood group antigens) を認識する。

血液型抗原

血液型抗原とは抗原構造をもった糖鎖の総称であり、ABH血液型抗原、Lewis式血液型抗原、Ii式血液型抗原などが含まれる。陸生脊椎動物では気管、消化管上皮に発現しており、気管、消化管上皮だけでなく赤血球上へも発現するようになったのは類人猿以降であるとされている。本稿で取り上げるウサギでは、気管、消化管上皮に発現されているものの、

赤血球上には発現されていない。これに対し、同じく本稿で取り上げるヒトでは、腸管上皮細胞だけでなく、赤血球上にも発現されており、私たちの普段の生活で馴染みの深い「血液型」を決定している。ウサギカリシウイルスであるウサギ出血病ウイルス (Rabbit hemorrhagic disease virus : RHDV) はウサギの気管、消化管上皮に発現している血液型抗原を認識して細胞に吸着し感染を開始する²⁻⁴⁾。ヒトカリシウイルスであるノロウイルス (Norovirus : NoV) はヒトの腸管上皮に発現している血液型抗原を認識して細胞に吸着し感染を開始する。この項では、RHDVとNoVとの解析報告の多いABH血液型抗原、Lewis式血液型抗原の1型、2型糖鎖に関して解説を行う。

H抗原とは、N-アセチルグルコサミン、ガラクトース、フコースの3個の糖からなる基本糖鎖構造を指す (図1)。ヒトでは血液型がO型のヒトがこの構造を発現している。1型糖鎖のガラクトース残基に α 1,2結合でフコースが転移されることによって1型のH抗原 (H1型糖鎖) が、2型糖鎖の同じくガラクトース残基に α 1,2結合でフコースが転移されることによって2型のH抗原 (H2型糖

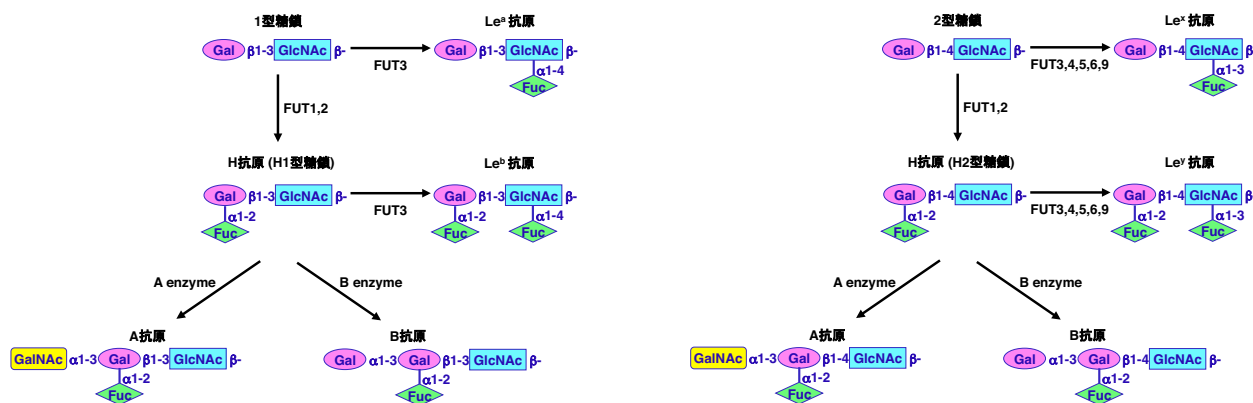


図1 1型、2型糖鎖合成系路

ヒトにおける1型、2型糖鎖合成系路を示す。O型の個体はN-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース (Gal)、フコース (Fuc) の3個の糖からなるH抗原と呼ばれる基本糖鎖構造をもつ。1型糖鎖のガラクトース残基に α 1,2結合でフコースが転移されることによって1型のH抗原が、2型糖鎖のガラクトース残基に同じく α 1,2結合でフコースが転移されることによって2型のH抗原が合成される。1型、2型の合成に関与する α 1,2-フコース転移酵素として、ヒトではFUT1とFUT2が知られている。H抗原のガラクトースに α -N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が結合したのがA抗原であり、 α -ガラクトースが結合したのがB抗原である。また、1型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによってLea抗原が、H1型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによってLeb抗原が合成される。これに対し、Le^x、Le^y抗原は2型糖鎖またはH2型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,3結合でフコースが転移されることによってそれぞれ合成される。Le^a、Le^b抗原合成に関与する α 1,4-フコース転移酵素としてはFUT3が、Le^x、Le^y抗原合成に関与する α 1,3-フコース転移酵素としてはFUT3,4,5,6,9が知られている。(白土東子、武田直和「ウイルス」,第57巻(第2号),181-190,2007.より引用)

鎖)が合成される。後述するようにRHDVはH2型糖鎖に結合する。この糖鎖はヒトを含め他の多くの動物種で発現されているものの、その発現部位は種によって異なる。1型、2型の合成に関与する α 1,2-フコース転移酵素としては、ウサギでは、FUT1、FUT2、Sec1が知られている。FUT2、Sec1は気管、腸管上皮での発現が確認されているものの、FUT1は脳でmRNAが検出されているに留まる^{5,6)}。ヒトではFUT1、FUT2が知られており、FUT1は赤血球上のH抗原の合成に、FUT2酵素は唾液中および腸管上皮でのH抗原の合成に必須であることが明らかになっている。Sec1は、ヒトでは、FUT2の遺伝子多型にあたりとされている。H抗原のガラクトースに α -N-アセチルガラクトサミンが結合したのがA抗原であり、 α -ガラクトースが結合したのがB抗原である。ヒトでは、血液型がA型のヒト、B型のヒトが、それぞれA抗原、B抗原を発現している。ウサギでは、十二指腸におけるA抗原、B抗原の発現が証明されている⁴⁾。また、1型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによってLewis-a (Le^a)抗原が、H1型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによって Le^b 抗原が合成される。これに対し、 Le^x 、 Le^y 抗原は2型糖鎖またはH2型糖鎖のN-アセチルグルコサミンに α 1,3結合でフコースが転移されることによってそれぞれ合成される。 Le^a 、 Le^b 抗原合成に関与する α 1,4-フコース転移酵素としてはFUT3が、 Le^x 、 Le^y 抗原合成に関与する α 1,3-フコース転移酵素としてはFUT3、4、5、6、9が知られている。

ヒトは、腸管上皮上の血液型抗原発現の有無によって、分泌型個体 (Secretor) と非分泌型個体 (Non-secretor) に分類される。後述するように、分泌型個体と非分泌型個体ではNoV感染に対する感受性が全く異なり、非分泌型の個体は感染に抵抗性を示す (詳細は『ノロウイルスと血液型抗原』の項で述べる)。FUT2をコードする活性型FUT2遺伝子をもつ分泌型個体では血液型抗原が唾液中にも分泌され、腸管上皮細胞にも発現されている。これに対し非分泌型個体ではFUT2遺伝子が変異により不

活化し、血液型抗原は上皮細胞に発現されなくなり、唾液中にも分泌されなくなる。ナンセンス変異 (G428A nonsense mutation) による不活化の場合、血液型抗原は完全に発現されなくなる。ヨーロッパにおいては20%のヒトがこの完全に非分泌型の表現系をもつ。これに対してアジアにおいては減衰ミスセンス変異 (attenuating A385T missense mutation) による不活化の場合が多く、不完全な非分泌型 (Weak secretor) の表現系を示す。この場合は少量の血液型抗原を分泌、発現する。日本人に見出された不活化FUT2遺伝子は、*sej*対立遺伝子と名付けられ、日本人では約40%の頻度で分布している。すなわち、約16%の日本人が、*sej/sej*の遺伝子型を持つ不完全な非分泌型個体である⁷⁻⁹⁾。ウサギでも、非分泌型様の個体 (Nonsecretor-like phenotype) が存在することが報告されており、これら個体では粘膜上皮細胞でのH2型糖鎖の発現が低く³⁾、後述するようにRHDV感染に対し抵抗性を示す (詳細は『ウサギ出血病ウイルスと血液型抗原』の項で述べる)。

ウサギ出血病ウイルスとは

RHDVはカリシウイルス科 (*Caliciviridae*)・ラゴウイルス属 (Genus *Lagovirus*) に分類される。プラス1本鎖RNAウイルスとして、約7.5kbのRNAゲノムを有する。ゲノムRNAに存在するORFは二つであり、構造蛋白質VP60をコードする領域がin-frameで非構造タンパク質に融合しているという特徴を持つ。一つのウイルス粒子は180分子のVP60が会合し形成され、その内部にゲノムRNAとサブゲノムRNAを含む。形態学的にはエンベロープ持たない直径40nmの小型で球形をしたウイルスとして観察される。現在、RHDVに属するウイルスは6つのGenetic group、G1-G6に分類されており、遺伝子レベルで多様性に富んでいる。

アナウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) を宿主とし、一般的な感染経路は、個体間の直接接触、または水や食物を介した間接接触による口、上部気道からの感染である。肉眼的には肝臓の腫大、退色、脆弱化、および肺、脾臓、腎臓などの充血、点状出血を認め

る。急性壊死性肝炎の他、全身の臓器に播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を発症する。3つの異なる臨床経過があり、最も進行が早い “The peracute form” の場合は前臨床的症状のない突然死、急性 “The acute form” の場合はうつ病、食欲不振、感覚鈍麻、多呼吸、貧血、さらに個体によっては腹部苦悶などの臨床症状を示し、1-3日後には死に至る。亜急性 “The subacute form” の場合は、軽い臨床症状の後に2-3日で回復する^{10,11)}。死亡率は50-90%と高いものの、その割合は6-8週齢未満では低いとされ、4週齢未満の個体は死なないとされている。ウイルスは、感染個体の血液、器官、分泌物、皮膚、毛皮中に存在する。尿と便中に大量に排出され、昆虫を介して伝播することもある¹²⁾。RHDVは環境中にも存在し、特に乾燥状態に抵抗性を示す。現在までに、RHDVが他の動物種に感染するという報告はない。

RHDVの宿主であるアナウサギの分布はアルジェリア北部、スペイン、ポルトガル、モロッコ北部にとされており、さらに人為的にヨーロッパ各地を含め、オーストラリアやニュージーランド、日本などへ移入されている。愛玩用・観賞用のペットとして飼育される事も多く、様々な品種が作出されている。これに対し、RHDVの分布は、初めに報告されたのが1984年、中国におけるアンゴラウサギへの感染であり、その後、チェコスロバキア、イタリアで報告され、ヨーロッパの国々に広がっていったと考えられている¹³⁾。スペイン、ポルトガルおよびフランスにおいて風土病化しており、ウサギの長期的な減少を引き起こしている^{14,15)}。ウサギの劇的な減少は、ウサギ捕食動物であるイベリアオオヤマネコ (*Lynx pardinus*)、スペインカタシロワシ (*Aquila adalberti*)、ボネリークマタカ (*Hieraetus fasciatus*) などの種を脅かしている。効果的なワクチンが家ウサギには使用されているものの、ウサギ生産者の減少にも繋がっている。日本では家畜伝染病予防法において届出伝染病に指定されている。国内の発生は1994年の北海道での発生事例が最初の報告であり、その後数件報告があったものの、今のところ短期的、限局的な流行の報告に留まっている。

後述のNoV同様に*vitro*でウイルスを増殖させる細

胞系が確立されておらず、*vitro*での解析にはウイルス様中空粒子 (Virus-like particles: VLP) が利用される。VP60領域を組換えバキュロウイルスで発現させると、産生されたVP60は自己集合し、形態、抗原性、免疫原性の全てにおいてネイティブなウイルス粒子に類似したVLPを形成する¹⁶⁾。ただ、NoVと異なり、RHDVの場合は、感染ウサギの肝臓から感染性粒子を精製する技術が確立しており、血液型抗原との結合解析にはVLPと感染性粒子の両方が利用されている。

ノロウイルスとは

NoVはカリシウイルス科 (*Caliciviridae*)・ノロウイルス属 (*Genus Norovirus*)・ノーウォークウイルス種 (*Type Species Norwalk virus*) に分類され、大部分はヒトから分離される。近年ウシ、ブタ、齧歯類から近縁のウイルスが分離されてきている (Bovine enteric calicivirus, Murine norovirus, Swine norovirus) が、これらのウイルスがヒトに感染したとする報告はない。

上項で解説したRHDVとの共通点は、1) 経口感染であること、2) 感染後、便中に大量にウイルスが排泄されること、3) *vitro*でウイルスを増殖させる細胞系が確立されていないこと、4) *vitro*でウイルスを増殖させる細胞系が存在しないため*vitro*での解析にはVLPが利用されていること、5) 宿主域が狭いこと、6) 血液型抗原に結合すること、が挙げられる。大きく異なる点は「症状」である。RHDVが重篤な播種性血管内凝固症候群を特徴とするのに対し、NoVは一般的に軽症で経過する急性胃腸炎を特徴とする。

NoVによる下痢症は、わが国を含め世界各地で発生している疾患であり、ウイルスに起因する集団食中毒発生事例の95%以上を占める。また、冬季に流行する感染性胃腸炎の主要な原因ウイルスでもある。一般には軽症で経過するが、高齢者、乳幼児においては下痢、嘔吐による脱水あるいは誤嚥性肺炎で重症化し、死に至ることもある。ただし、この肺炎はNoVの肺への感染により引き起こされたものではなく、嘔吐物の誤嚥による肺炎であると考えられてお

り、気管上皮に吸着、感染し、気管支炎を起こすRHDVとは炎症発症のメカニズムが異なると今のところは考えられている。

プラス1本鎖RNAウイルスとして、約7.6kbのRNAゲノムを有する。前述のRHDVと異なり、ゲノムRNAに存在するORFは三つであり、ORF1は非構造タンパク質を、ORF2産物は構造蛋白質VP1を、ORF3は塩基性アミノ酸に富む構造蛋白質VP2をコードする¹⁷⁾。一つのウイルス粒子は180分子のVP1が会合し形成され、その内部に1分子のゲノムRNAと数分子のVP2が含まれると言われている^{18,19)}。直径38nmの小型で球形をしたウイルスとして観察される。現在、NoVに属するウイルスはGenogroup I (GI) とGenogroup II (GII) の2つのGenogroup (遺伝子群)に大別され、さらにそれぞれは15と18のgenotype (遺伝子型)、GI.1-GI.15とGII.1-GII.18、に分類される。各遺伝子型はそれぞれ異なった抗原型に対応しており、極めて多様性を持った集団として存在する²⁰⁾。

in vitroでウイルスを増殖させる細胞系が確立されていないことと、さらに、最近までヒトが唯一の感受性動物であると考えられていたため動物を用いた解析の報告も少なかったことから、感染様式や複製のメカニズム等の分子レベルでの解析は進んでおらず、ウイルスの感染機序、増殖様式は不明なままである。ボランティア感染実験により病理像はあきらかになっており、米国における解析によると、NoV感染者の空腸の絨毛は極端に萎縮し、扁平化している²¹⁾。

分子生物学的手法を用いた性状解析で最も進展しているのは、VLPの作製とその応用である。ORF2の5'末端からORF3を含むゲノム末端までを組換えバキュロウイルスで発現させると、VP1は自己集合し、RHDV同様に形態、抗原性、免疫原性の全てにおいてネイティブなウイルス粒子に類似したVLPを形成する^{17,22)}。現在までに、様々な遺伝子型のVLPが作出され、その抗原性や粒子の解析が進められており、細胞上のウイルス吸着因子である血液型抗原との解析にも用いられている。

ウサギ出血病ウイルスと血液型抗原

RHDVは、ウサギ赤血球は凝集できないが、ヒト赤血球は凝集できることが知られていた。これは、ウサギ赤血球では発現しておらず、ヒト赤血球で発現している何らかの因子がRHDVの吸着因子となっていること示唆する。2000年に、この因子が血液型抗原であることが証明された²⁾。血液型抗原は、成ウサギの上気道および消化管の上皮細胞に発現されており、この二つの器官はRHDV感染の際、ウイルスの標的となる器官でもある。RHDVが血液型抗原と結合することは以下の方法で証明された。1) ウサギ肝臓から分離された感染性ウイルス粒子は、血液型抗原を発現しているA型のヒト赤血球、B型のヒト赤血球、O型のヒト赤血球は凝集するが、A抗原、B抗原、H抗原のいずれも発現していないボンベイ型のヒト赤血球は凝集しない。2) 感染性ウイルス粒子、VLPともに、合成糖鎖を用いたin vitro binding assayにおいてA抗原、H2型糖鎖に結合する。3) 感染性ウイルス粒子、VLPともに、成ウサギの上気道および消化管の上皮細胞に結合することが出来、この結合はH2型糖鎖の発現部位と一致している。また、このウイルス結合はフコース特異的なレクチンであるUEA-IやH2型合成糖鎖によって阻害される。2009年には非分泌型様の個体の割合はRHDV流行が流行している地域であるほど高いことが報告された³⁾。これは流行地ではウイルス結合因子であるH2型糖鎖を持たない個体が生き延び、個体数を増加させていることを示唆する。さらに、2011年にはウサギ個体への感染実験において非分泌型様個体は低いチャレンジドーズ時に病原性RHDVに対し抵抗性を示すことも証明されている⁴⁾。6週齢の若ウサギの上気道および消化管の上皮細胞にはA抗原、H2型糖鎖は発現されておらず、ウイルス粒子はほとんど結合できないことも証明されており、これは、RHDV感染において、死亡率が6-8週齢未満では低くなる事実と一致する。ウサギのRHDVに対する感受性は血液型抗原の発現の有無や強弱によって左右されていると言える。また、2011年、RHDVの異なるGenetic group間での糖鎖認識の違いが報告されている⁴⁾。RHDV各Genetic groupの

糖鎖認識パターンの詳細を合成糖鎖を用いた解析、ヒト赤血球を用いた解析、またRHDVの感染標的組織である十二指腸を用いた解析によって評価した結果、A抗原、B抗原、H2型糖鎖への結合はGenetic groupによって異なり、初期に分離された株が属するGenetic groupはA抗原に結合しないが、他のGenetic groupに属する株はA抗原に結合することが明らかになっている。

ノロウイルスと血液型抗原

NoVと血液型抗原との結合解析は、RHDVが血液型抗原に結合するとの報告²⁾を受けてスタートした。ただ、最初の報告はRHDVの方が早かったものの、その後、NoVでは多くのグループからの報告が続き、現在までに、遺伝子型による糖鎖認識の違い、ウイルス構造蛋白上の糖鎖結合部位の推定²³⁻²⁵⁾、血液型抗原上のウイルス認識部位の推定²⁵⁻²⁸⁾にまで至っている。これに対しRHDVと血液型抗原との解析はほぼひとつのグループからの報告に留まっており、故にその情報量、データ数はNoVに比べ少なく、ウイルス構造蛋白上の糖鎖結合部位の推定にはまだ至っていない。

NoVもRHDV同様に、遺伝子型により認識する血液型抗原の種類、数は様々であることが証明されている。in vitro binding assay²⁷⁻³¹⁾と疫学研究³²⁾の両面から証明されており、H抗原は認識せず、A、B型の2抗原のみに結合するウイルス株もあれば、Le^aの1抗原のみ、またはLe^b、Le^aの2抗原のみを認識するウイルス株もある。NoVは少なくとも33遺伝子型を有し、各遺伝子型はそれぞれ異なった抗原型に対応している。この多様性が血液型抗原の認識にも反映されている。血液型抗原との結合に関しては、NoVのプロトタイプであるNorwalk/68 (NV/68)株が属するGI.1遺伝子型に関する報告、また世界的な流行株が属するGII.4遺伝子型に関する報告が多い。

NV/68株に関しては、VLPを用いたin vitro binding assayにより、H、A、Le^b型抗原に吸着すること、B、Le^a型抗原には吸着しないことが明らかになっている^{26-28, 30, 33, 34)}。ヒトボランティア感染実験においても

NV/68と血液型抗原との結合を示唆する結果が得られている。分泌型個体/非分泌型個体間で感染率を比較検討すると、分泌型個体で感染が成立し非分泌型個体では成立しないこと、さらに血液型間で感染率を比較検討すると、O型のヒトでの感染率が高くB型のヒトでは感染率が低いことが報告されている^{34, 35)}。RHDV同様に、個体の感受性が血液型抗原の発現によって決定されていることを強く示唆する報告である。とくに2003年にLindesmithらによって発表された解析結果³⁴⁾は、77個体の大規模な感染実験を行っている点、感染が成立した34人すべてが非分泌型個体であり非分泌型個体で感染が成立したヒトはいなかったという点で非常に明快な結果を提示したことからインパクトのある報告であった。

GII.4遺伝子型に関しては、いずれの報告においてもこの遺伝子型に属するウイルス株は、他の遺伝子型に属する株に比べ結合できる血液型抗原の種類が多く、またそれぞれの血液型抗原への結合力も強いことがin vitro binding assayによって証明されている^{28, 30, 31, 36)}。認識する糖鎖の種類も多く、H、A、B、Le^b、Le^aに結合し、Le^a、Le^aには結合しない。疫学的にも、O型、A型、B型のヒトに等しく感染が成立していることが示されている³²⁾。GII.4遺伝子型株は、日本も含め世界中で流行している株である。日本国内では、2004年年末から2005年年明けにかけて高齢者施設におけるNoV集団感染事例が次々と報告され、そのうち7施設で12の死亡例が出たことは、社会に大きなインパクトを与えた。この死亡例のうち3事例において詳細な解析が行われており、3事例とも原因ウイルスがGII.4遺伝子型株であることが明らかになっている³⁷⁾。しかし、重症化に至った原因、伝播力の強さの原因については答えが出ていない。直接的な証明はまだなされていないものの、GII.4遺伝子型株の血液型抗原への結合力の強さが重症化に至る原因となり、また伝播力に結びついていく可能性がある。

まとめ

NoVのGII.4遺伝子型株の血液型抗原への結合力の強さが重症化に至る原因であるのならば、RHDV

での「重篤化」「全身へのウイルスの広がり」にも血液型抗原の宿主組織における分布、RHDV各株の血液型抗原への結合力の強さが密接に関与しているのかもしれない。著者自身のNoVに関する研究結果では、NoVは、H2型糖鎖により強く結合するRHDVと異なり、H1型糖鎖により強く結合する³¹⁾。著者は、この糖鎖認識の違いが、ウサギからヒトへ、ヒトからウサギへ感染が伝播しない一因となっている可能性があると考えている。また、宿主糖鎖とウイルスタンパク質の相互作用の解析は、ウイルス感染経路の解明に繋がるだけでなく、糖鎖をターゲットとした新たな治療薬の開発に繋がる。実際、インフルエンザウイルスにおいて、現在使われている不活化ワクチンは、シアル酸との結合に重要なウイルスタンパク質であるヘマグルチニンが主成分となっている。RHDV、NoVに関しても、血液型抗原結合をターゲットとした予防薬開発の可能性はある。

References

- Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. (2004) Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors, *Trends Microbiol.*, 12. 279-287.
- Ruvoen-Clouet N, Ganiere JP, Andre-Fontaine G, et al. (2000) Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens of the ABH histo-blood group family, *J. Virol.*, 74. 11950-11954.
- Guillon P, Ruvoën-Clouet N, Le Moullac-Vaidye B, et al. (2009) Association between expression of the H histo-blood group antigen, alpha1,2-fucosyltransferases polymorphism of wild rabbits, and sensitivity to rabbit hemorrhagic disease virus, *Glycobiology.*, 19. 21-28.
- Nyström K, Le Gall-Reculé G, Grassi P, et al. (2011) Histo-blood group antigens act as attachment factors of rabbit hemorrhagic disease virus infection in a virus strain-dependent manner, *PLoS Pathog.*, 7. e1002188.
- Hitoshi S, Kusunoki S, Kanazawa I, et al. (1995) Molecular cloning and expression of two types of rabbit β -galactoside α 1,2-fucosyltransferase, *J Biol Chem*, 270. 8844-8850.
- Hitoshi S, Kojima N, Kusunoki S, et al. (1996) Expression of the beta-galactoside alpha 1,2-fucosyltransferase gene suppresses axonal outgrowth of neuro2a neuroblastoma cells, *J Neurochem*, 66. 1633-1640.
- Kudo T, Iwasaki H, Nishihara S, et al. (1996) Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system. II. Secretor gene inactivation by a novel single missense mutation A385T in Japanese nonsecretor individuals, *J Biol Chem*, 271. 9830-9837.
- Kaneko M, Nishihara S, Shinya N, et al. (1997) Free Full Text Wide variety of point mutations in the H gene of Bombay and para-Bombay individuals that inactivate H enzyme, *Blood*, 90. 839-849.
- Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al. (1998) Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients, *Cancer Res*, 58. 512-518.
- Xu ZJ, Chen WX (1989) Viral haemorrhagic disease in rabbits: a review, *Vet Res Commun*, 13. 205-212.
- Marcato PS, Benazzi C, Vecchi G, et al. (1991) Clinical and pathological features of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome, *Rev Sci Tech*, 10. 371-392.
- Turcot-Dubois AL, Le Moullac-Vaidye B, Despiau S, et al. (2007) Long-term evolution of the CAZY glycosyltransferase 6 (ABO) gene family from fishes to mammals: a birth-and-death evolution model, *Glycobiology*, 17. 516-528.
- Morisse JP, Le Gall G, Boilletot E. (1991) Hepatitis of viral origin in Leporidae: introduction and aetiological hypotheses, *Rev Sci Tech*, 10. 269-310.
- Delibes-Mateos M, Farfan MA, Olivero J, et al. (2009) Long-term changes in game species over a long period of transformation in the Iberian Mediterranean landscape, *Environ Manage.*, 43.1256-1268.
- Marchandeu S, Chaval Y, Le Goff E. (2000) Prolonged decline in the abundance of wild European rabbits and high immunity level over three years following the arrival of rabbit haemorrhagic disease, *Wildl Biol.*, 6. 141-147.
- Laurent S1, Vautherot JF, Madelaine MF, et al. (1994) Recombinant rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein expressed in baculovirus self-assembles into viruslike particles and induces protection, *J Virol.*, 68. 6794-6798.
- Jiang X, Wang M, Wang K, et al. (1993) Sequence and genomic organization of Norwalk virus, *Virology*, 195. 51-61.
- Prasad, B. V. V., Hardy ME, Dokland T, et al. (1999) X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid, *Science*, 286. 287-290.
- Glass PJ, White LJ, Ball JM, et al. (2000) Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein, *J. Virol.*, 74. 6581-6591.
- Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, et al. (2006) Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J. Gen. Virol.*, 87. 909-919.
- Graham DY, Jiang X, Tanaka T, et al. (1994) Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays, *J. Infect. Dis.*, 170. 34-43.
- Jiang X, Graham DY, Wang K, et al. (1990) Norwalk virus genome cloning and characterization, *Science*, 250. 1580-1583.
- Tan M, Huang P, Meller J, et al. (2003) Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: evidence for a binding pocket, *J. Virol.*, 77. 12562-12571.
- Chakravarty, S., Hutson, A. M., Estes, M. K., et al. (2005) Evolutionary Trace Residues in Noroviruses: Importance in Receptor Binding, Antigenicity, Virion Assembly, and Strain Diversity, *J. Virol.*, 79. 554-568.
- Cao, S., Lou, Z., Tan, M., et al. (2007) Structural Basis for the Recognition of Blood Group Trisaccharides by Norovirus, *J. Virol.*, 81. 5949-5957.
- Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B, et al. (2002) Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals, *Gastroenterology*, 122. 1967-1977.
- Harrington PR, Lindesmith L, Yount B, et al. (2002) Binding of Norwalk virus-like particles to ABH histo-blood group antigens is blocked by antisera from infected human volunteers or experimentally vaccinated mice, *J. Virol.*, 76. 12335-12343.
- Huang P, Farkas T, Marionneau S, et al. (2003) Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns, *J. Infect. Dis.*, 188. 19-31.
- Harrington, P. R., Vinjé J, Moe CL, et al. (2004) Norovirus capture with histo-blood group antigens reveals novel virus-ligand interactions, *J. Virol.*, 78. 3035-3045.
- Huang P, Farkas T, Zhong W, et al. (2005) Norovirus and histo-

- blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns, *J. Virol.*, 79. 6714-6722.
- 31) Shirato H, Ogawa S, Ito H, et al. (2008) Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding, *J Virol.*, 82. 10756-10767.
 - 32) Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, et al. (2005) Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections, *J. Infect. Dis.*, 191. 749-754.
 - 33) Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, et al. (2003) Norwalk virus-like particle hemagglutination by binding to h histo-blood group antigens, *J Virol*, 77. 405-415.
 - 34) Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. (2003) Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection, *Nat. Med.*, 9. 548-553.
 - 35) Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, et al. (2002) Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type, *J. Infect. Dis.*, 185. 1335-1337.
 - 36) Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Wakita T, et al. (2007) Binding activity of norovirus and sapovirus to histo-blood group antigens, *Arch. Virol.*, 152. 457-461.
 - 37) Okada M, Tanaka T, Oseto M, et al. (2006) Genetic analysis of noroviruses associated with fatalities in healthcare facilities, *Arch. Virol.*, 151. 1635-1641.

略歴

白土東子（しらとはるこ）

1997年 北海道大学獣医学部獣医学科卒業
2001年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
2001年4月より 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団非常勤職員（国立感染症研究所ウイルス第二部勤務）。
2001年10月より 国立感染症研究所ウイルス第二部研究員。2007年4月より主任研究官。現在に至る。

研究テーマ：ノロウイルス、ロタウイルス等、
ウイルス感染時における宿主糖鎖機能の解析