

会長講演

12月2日 金 14:00 ~ 14:40

第1会場 市民会館大ホール

Multiple-site binding 説再考

原田 信志

熊本大学大学院医学薬学研究部感染防御

会
長
講
演

Multiple-site binding (MSB) とは virion 表面の複数の ligand が細胞表面の複数のレセプターと結合することをいう。ウイルスの定量法が確立されるとウイルス感染は吸着時の温度、pH、培地の組成で影響されることがわかり、ウイルスの吸着に tight binding と loose binding の概念が生まれた。1970年代になると電子顕微鏡の観察から、多くのウイルスは MSB で吸着・侵入が起こると考えられるようになった。ただ、その後の molecular biology の手法の発達に伴って、純ウイルス学的な MSB の概念の重要性は次第に忘れ去られた。

しかし、最近になって HIV 研究でも、この MSB が感染に必要であると唱えた論文が散見されるようになった。それは、レセプター (CD4 あるいはコレセプター等) が多いと細胞は HIV に感染しやすい傾向にあること、HIV の gp120 が多いとその感染価は上昇するという報告などである。また、抗体一分子が 1 個のウイルスを中和し、中和抗体は吸着後のウイルスをも中和する。これらの現象は、単に 1 対 1 のレセプター / ligand 結合で感染が成立すると考えると、説明することはできない。

MSB の概念が廃れた大きな理由は ; 1 電子顕微鏡の所見では 100 個に 1 個と言われる感染可能なウイルスの現象を必ずしも見ているのではない、2 MSB の生物学的意義 (MSB がウイルスの吸着・侵入の如何なる機構と関連しているか) が不明確、3 MSB が起こる機序 (単なる偶然か否か) が明らかにされていない、などがあげられる。

MSB と fusion pore : ほとんどのエンベロープを有するウイルスは細胞膜とエンベロープとの fusion を通して感染が成立する。エンベロープを有するウイルスの糖蛋白はその構造からクラス とクラス

の fusion protein に分類され、それぞれ異なった機構でレセプターと結合後 (あるいは結合によって) 活性化される。いずれの場合も、しかしながら、十分な fusion pore 形成のためには活性化された fusion peptide の集合が必要である。従って、MSB の生物学的重要性は、エンベロープを有するウイルスに限っては、この fusion pore の形成にあると言える。

MSB と膜流動性 : 脂質二重膜の構造が明らかになるとともに、MSB の形成には膜の流動性が関与するという仮説がたてられたが、証明はなされていない。電子スピン共鳴法で膜の流動性と HIV の感染性との関連を調べた。5% 内外の流動性の増減で、HIV の感染価は 2.4 倍増強するか 56% 抑制された。流動性は感染価に大きな影響を与えている。流動性亢進による X4 HIV-1 感染価の増強は anti-CXCR4 peptide で阻止される。流動性亢進による感染価増強は HIV-1 の gp120 量に依存している。従って、MSB に影響する因子は、膜流動性、レセプターの量、gp120 量であると考えられる。

今後の展望 : 膜の流動性がウイルスの感染性 (multiple-site binding) を調節する一因だとすれば、流動性を抑えることによる感染阻止が可能である。膜の流動性は、膜の脂質 (特にコレステロール)

の構成により微妙に変化することがわかっている。ステロール構造に糖（親水性）が付いたグリチルリチンは、膜流動性を抑えることにより多くのウイルスの感染を阻止する。しかし、感染阻止には高濃度のグリチルリチンが必要であり、同様の作用をするより有効な物質の選択がなされねばならない。

流動性抑制を利用し感染阻止を行う因子の条件は；

- 1 疎水性ドメインと親水性ドメインを合わせ持つ大きな分子であること。
- 2 上記分子は膜と外液とを濃度勾配で拡散する。従って、条件により流動性を抑えたり、亢進したりする。そのため、このような物質は、条件によりウイルスの感染を抑制したり増強したりする。
- 3 ウイルス感染は吸着侵入時に抑制され、ウイルス粒子自身にも作用し感染性を低下させる。
- 4 抗ウイルス作用は幅広く、主にエンベロープを有するウイルスに作用する。
- 5 Cell-cell fusion (virological synapse) に対しても有効である。

以上の条件を満たす物質は、今後、新しい機序によって広範囲なウイルスの感染を阻止する薬剤の候補として期待される。
