2021年11月30日
JST理事長記者会見　配布資料

ウイルスはヒトでどのように増えるのか？

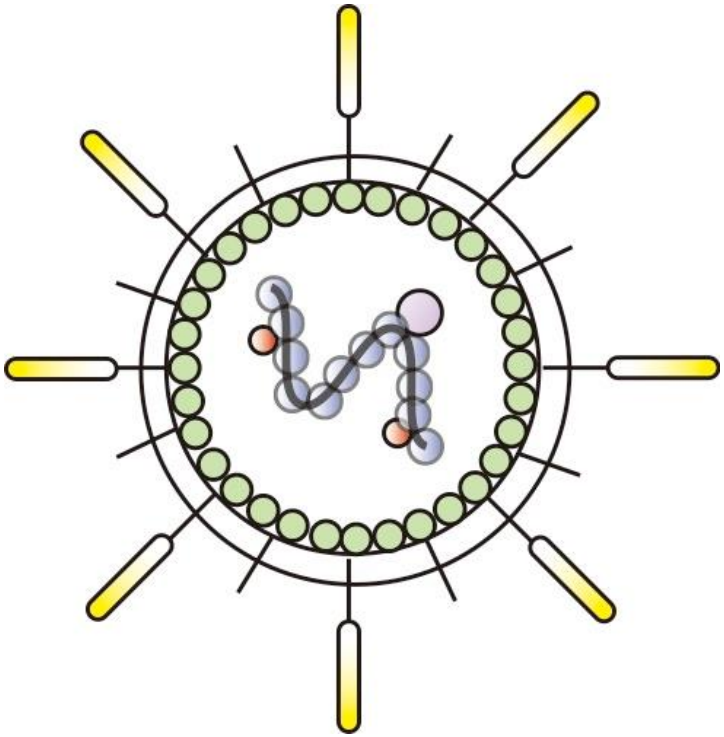
～はじめに感染する粘膜免疫組織から紐解く～

2021年度JST創発的研究支援事業(第2期生）
研究課題名「ヒトNALT新奇細胞群解析に基づいたニューモウイルス生活環の解明」

札幌医科大学医学微生物学・耳鼻咽喉科学教室
小笠原　徳子

自己紹介

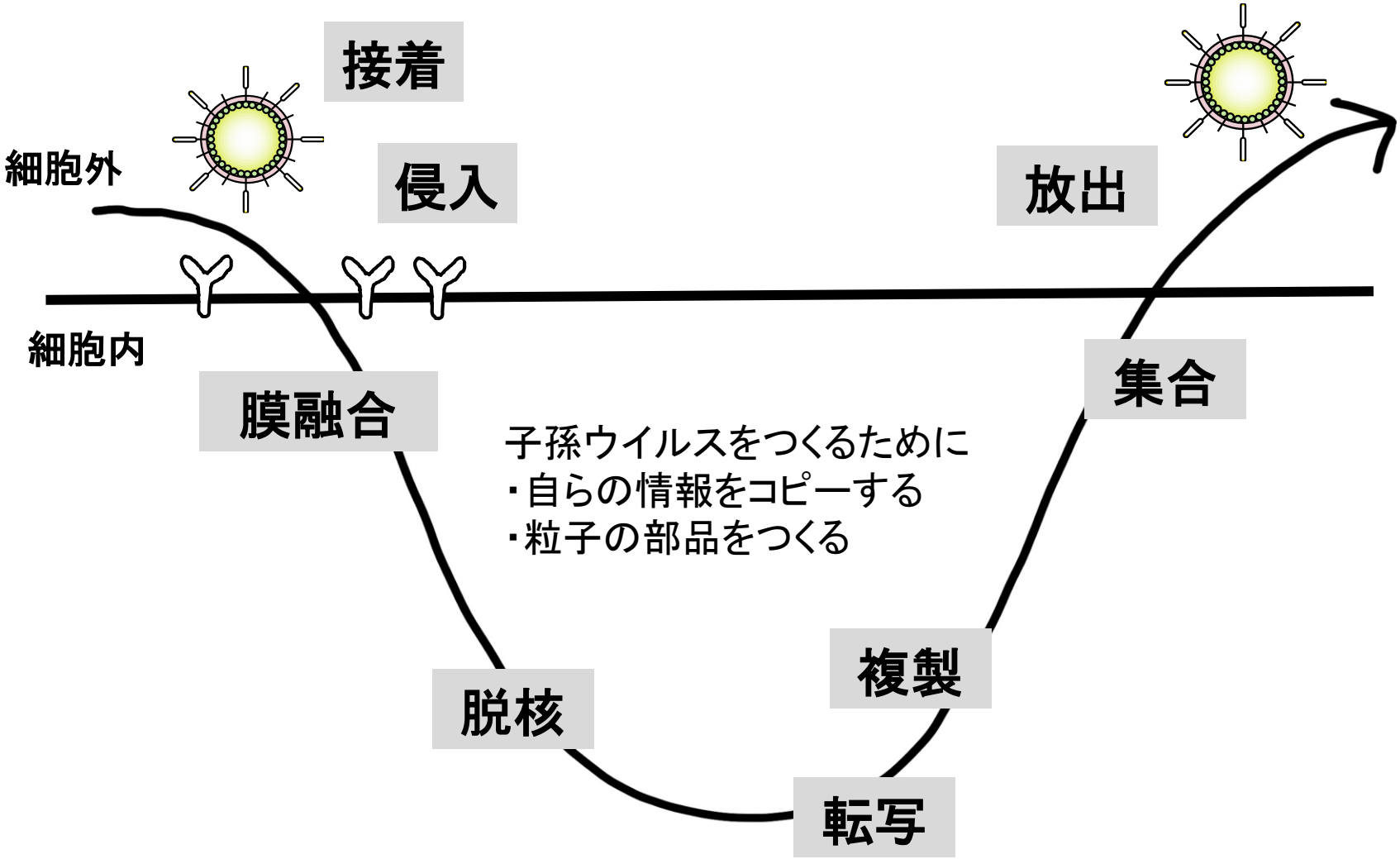
背景：ウイルスとは・・・



1) 単純な構成成分からなる
（核酸とタンパク質）

2) 自己のみでは子孫を残せない
（生きている細胞の力が必要）

背景：ウイルスのライフサイクル（生活環）



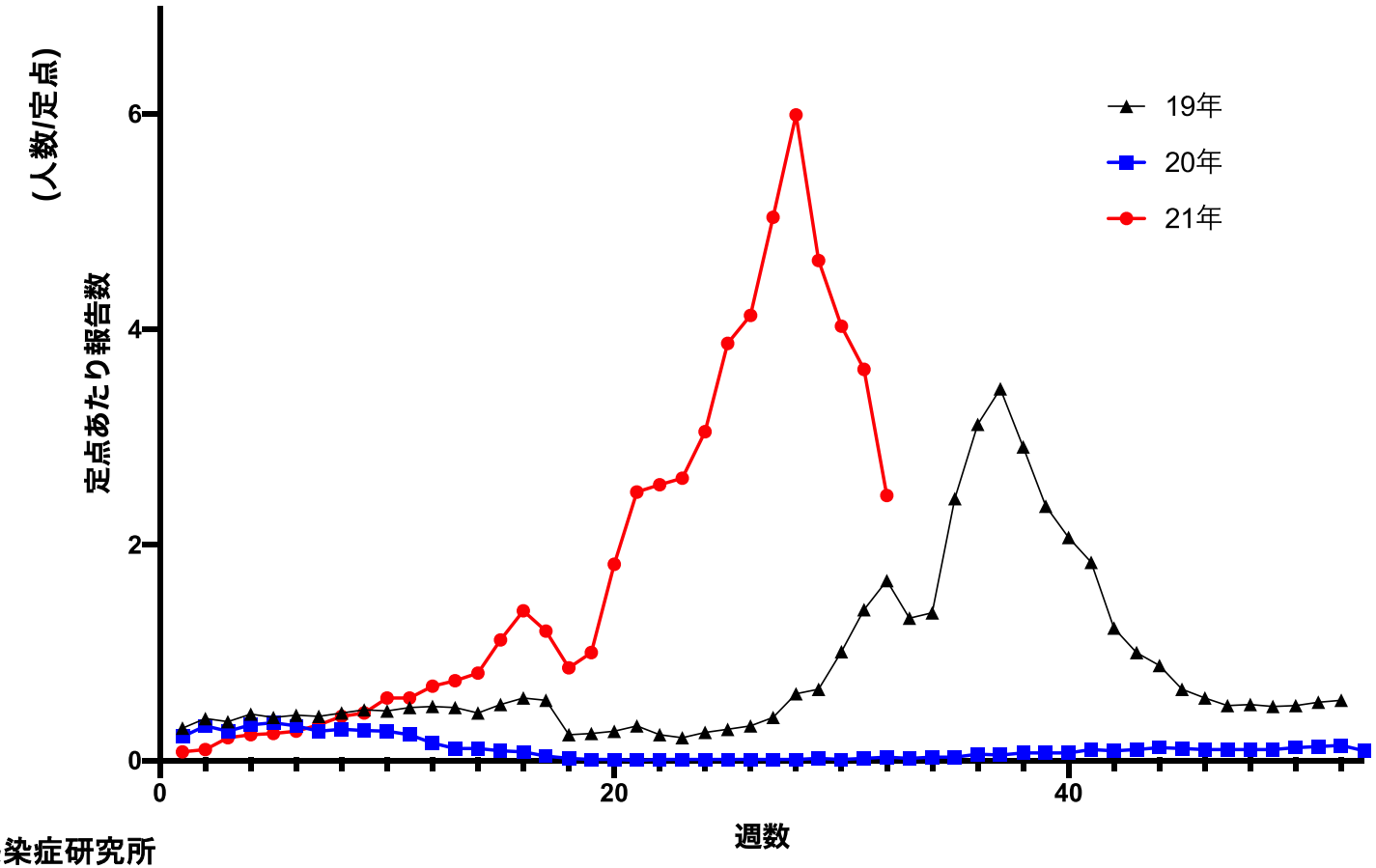
背景：RSウイルスとメタニューモウイルス

・鼻から侵入する呼吸器感染性ウイルス
・6ヶ月以内の感染で重症化率が高い (Shi T, et al., Lancet, 2017)
・予防・治療法は確立されていない

	RSウイルス	メタニューモウイルス
疫学	2-5歳までに100%罹患	10歳までに100%罹患
流行ピーク	9-1月	2-6月
治療薬・ワクチン	パリビズマブ (ハイリスク児のみ)	なし
重症化	6ヶ月未満に多い	1歳以上に多い
細菌2次感染	多い	少ない
気道過敏性	誘発	誘発
下気道炎	初感染の1/3 細汎気管支炎・肺炎	肺炎

背景：接触感染対策下でのRSV流行推移

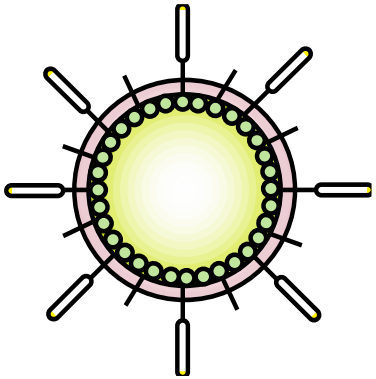
全国の定点あたりRSV感染報告数の2019-2021年の推移



国立感染症研究所
感染症発生動向調査 (IDWR)より作成

背景：RSウイルスとメタニューモウイルス

ニューモウイルス科
・RSウイルス
・ヒトメタニューモウイルス



RNAウイルス
易変異性

・**ヒトに強い指向性をもつ**呼吸器感染性ウイルス
・高齢者介護施設などでの流行がみられる
・感染後、アレルギー疾患発症との関連あり
・母体移行免疫存在下でも感染する
・**ヒトの鼻・のどにはじめに感染し、増殖する**

迅速抗原診断が保険収載（外来ですぐに診断できる）

⇕

予防・治療法は未確立→ウイルス構造特異的創薬

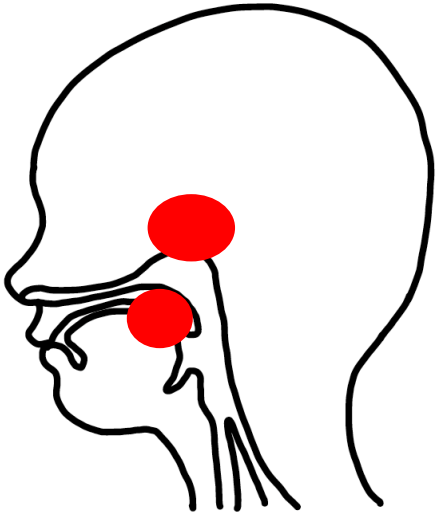
ウイルス感染による宿主免疫応答機構の詳細は不明

背景：鼻咽腔関連リンパ組織（NALT）

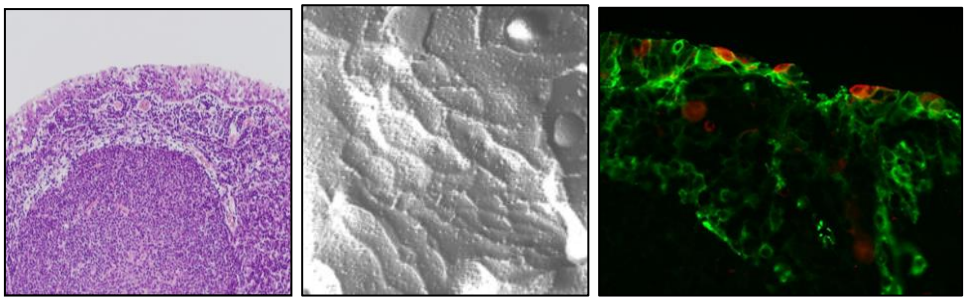
Nasopharynx-associated lymphoid tissue

・呼吸器感染防御システムにおける**最重要免疫組織**

鼻・のどの粘膜とその下にある組織の総称
口蓋扁桃・咽頭扁桃・鼻粘膜などから構成される



・気道の最前線に位置する
・吸入外来抗原が最初に接触する場所

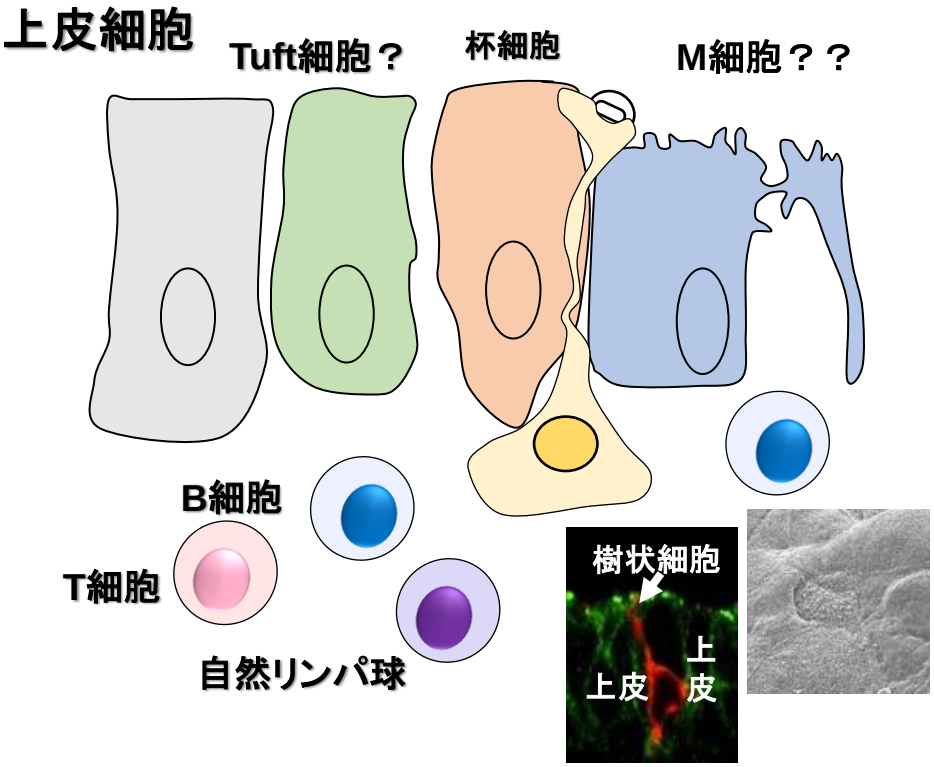


Takano K , et al., *J Histochem Cytochem*, 2005
Takano K, Ogasawara N, et al., *J Mol Histol*, 2008
Ogasawara N, et al., *Acta Otolaryngol*, 2011

・げっ歯類（実験動物）に相当組織がない
・生後に年齢による発達の変化があるが詳細な変化は不明

背景：NALTの構成成分は？

粘膜を構成する細胞には多種多様な細胞が存在する



腸管粘膜では**ウイルス保持細胞**などの存在も確認

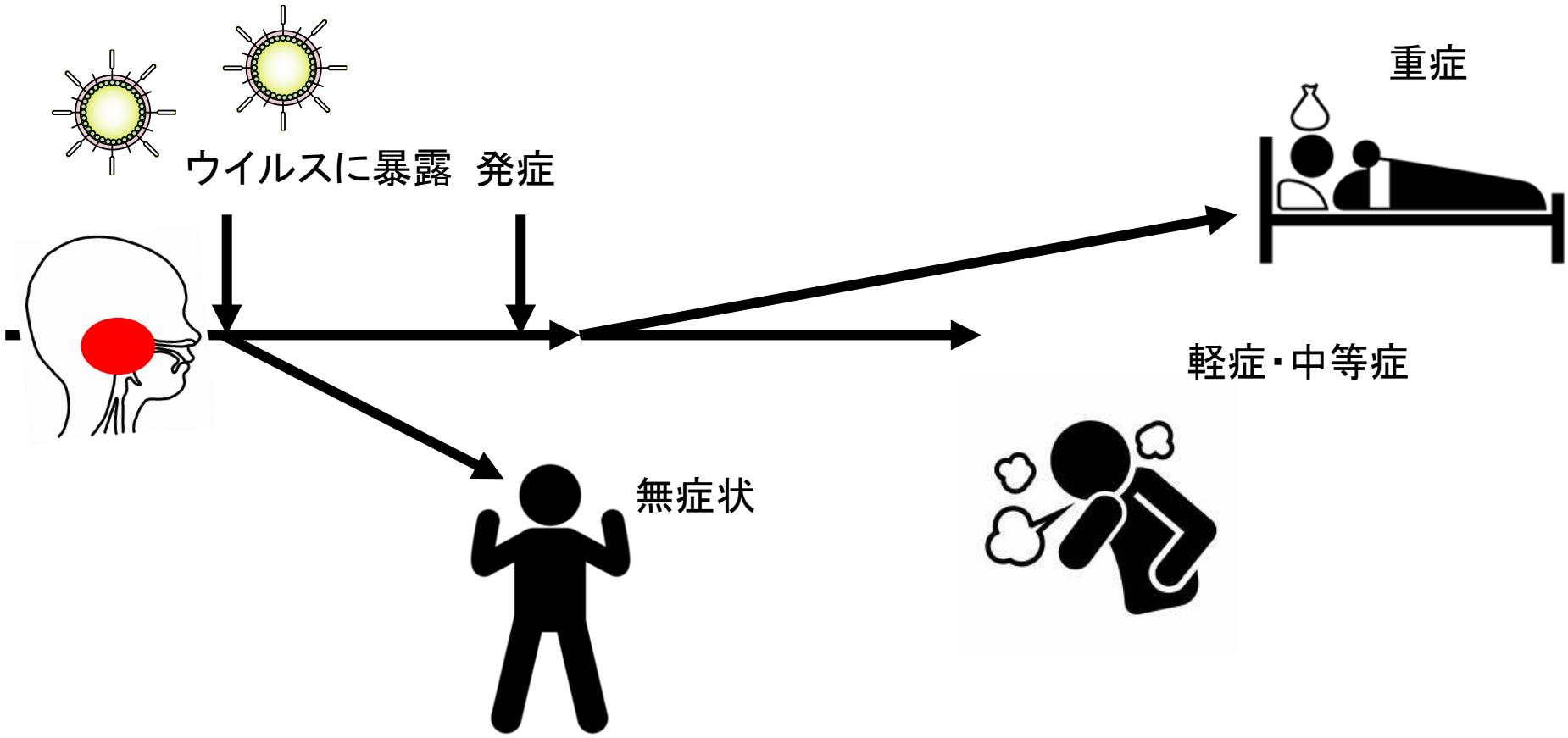
Hase K, et al., *Nature*, 2009
Wilen CB et al., *Science,* 2018

NALTにもM様細胞・組織固有樹状細胞が存在することを報告

Takano K , et al., *J Histochem Cytochem*, 2005
Takano K, Ogasawara N, et al., *J Mol Histol*, 2008
Ogasawara N, et al., *Mucosal Immunol,* 2020

NALTがどのような細胞で構成されているか詳細は不明

背景:ウイルスと病原性



ウイルスに暴露されたあと、どのようになるかは
個人・年代によって大きな差がある

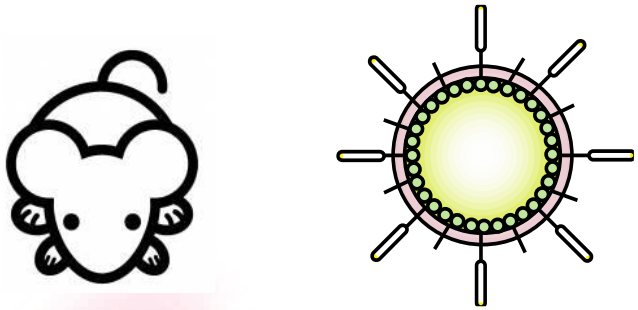
目的

・RSウイルスとメタニューモウイルスが
はじめに到達して、感染の起点となる
鼻や咽頭扁桃にはどのような細胞があるの
か明らかにします。
・ウイルスがどの細胞に感染するのか・その
細胞の分布や果たす役割に個人差や年齢
による差があるのかを詳細にしらべます

独創性・挑戦性

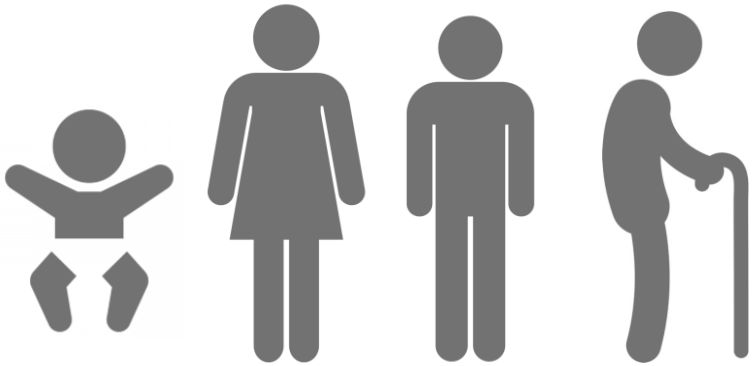
従来の研究

ウイルス側の要因

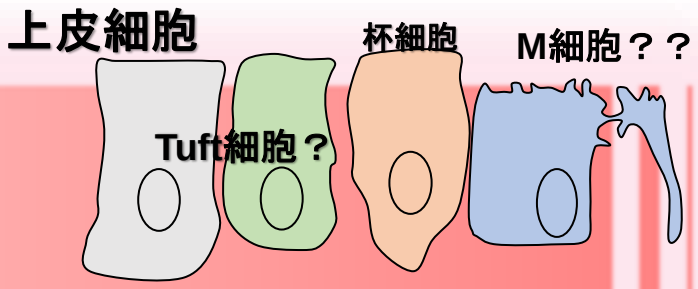


本研究提案

ヒト側の要因



限界点
・ウイルス構造から解析した創薬
→薬剤耐性ウイルス出現
・指向性のない実験動物での感染実験
→創薬における不適切な評価系



粘膜組織 (NALT) の構成をひとつひとつの細胞を解析することで明らかにし、ウイルス感染との関連を解明し感染症に対する新規予防・治療標的を開発する

研究計画：フェーズ1

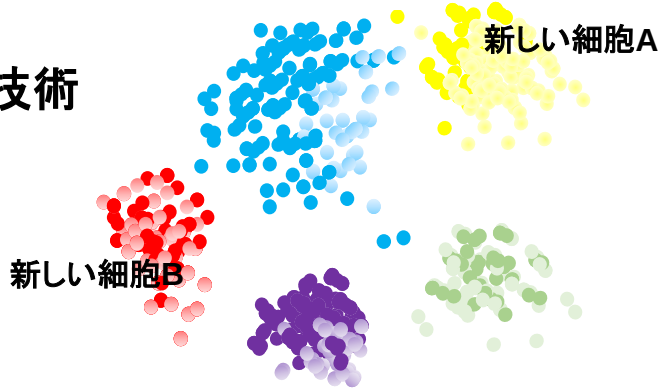
ひとつひとつの細胞を詳しく解析して今までしられていない細胞の働きをしる

手術検体からの細胞分離

院内臨床委員会:302-245

—細胞を詳しく解析する技術
Single RNA seq

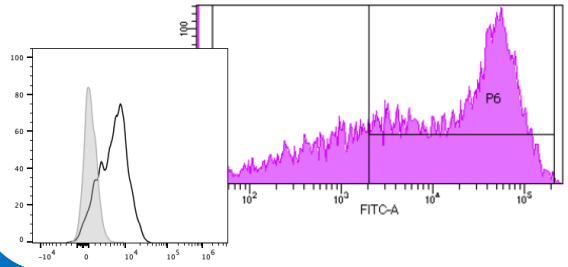
10x Genomics
Chromium Controller



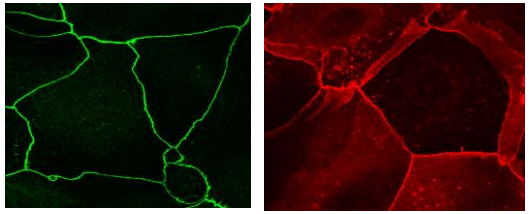
各細胞の中で特徴的な
要素を選んできます

ウイルスを取り込んだり・保持している細胞がないかさらに調べます

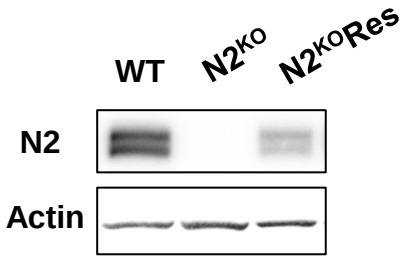
特徴的な



免疫染色



遺伝子改変による機能解析



ウイルスを取り込みやすい細胞やためている細胞がないか？

研究計画：フェーズ1

ウイルスが利用しているヒト側の因子を多角的に探索し、解析する

RNA sequence

GFP-RSV感染初代培養細胞
VS
非感染

感染に関連する多数の因子をスクリーニング

基礎データ

機能欠失細胞群を用いたウイルス増殖必須宿主因子スクリーニング

ウイルス各タンパク質との宿主細胞因子結合解析

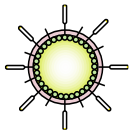
Single RNA seq の基礎解析

ウイルス増殖必須因子との紐付け

因子1
因子2
因子3

因子4
因子5
因子6

細胞群機能解析



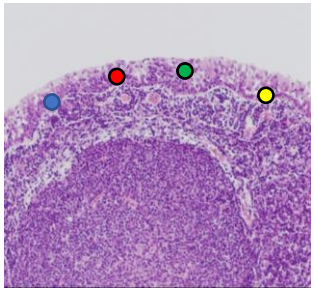
・ウイルス感染様式
・サイトカイン産生能
・ウイルス保持能

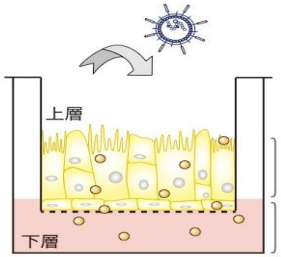
ウイルス感染に関わる細胞が実際にどのように働いているのかを解析する

研究計画：フェーズ2

新奇細胞群の空間的分析再配置

再配置





3D培養による
in vitro 解析

ウイルス感染細胞動的変動解析

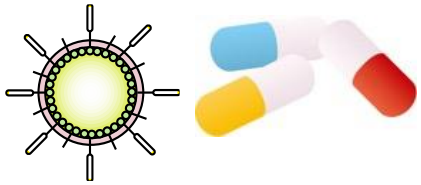
擦過上皮細胞/扁桃を用いた検討

10歳以下　10-20　代　20-60 代　60代以上

感染モデル動物最適化

Wild type

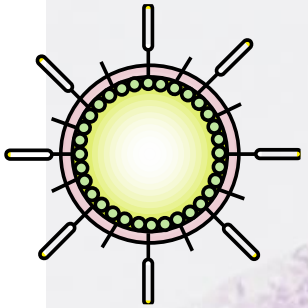
遺伝子改変動物
(ヒトNALT機能導入)



実験動物-ヒト間のデータ補完
再現性向上
In vivo 薬剤評価系の確立

ウイルス感染動態と宿主免疫応答機構の解明

将来展望



感染を制御する

・治療薬開発
・予防戦略

ヒト側の要因

ヒトの鼻やのどにある粘膜免疫組織の機能を解明する
ウイルスライフサイクルとヒトの細胞の関係性を時間経過や空間配置的に解明する

感染成立機序解明・重症化予測・予防・治療法開発