

インフルエンザ A 型および B 型ウイルスの 不活化“キャッチ・アンド・キル”機構を発見 新たなウイルス不活化方法を開発

【本件のポイント】

- ラマン分光法によるインフルエンザ A 型および B 型ウイルスの精密な構造解析によって新たなウイルスの不活化“キャッチ・アンド・キル”機構の発見
- 体に無害な窒化ケイ素微粉末によるウイルス不活化方法を開発

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医工学センタージュセツペ・ペッツォッティ教授、医学部微生物学講座大隈和教授、足立哲也研究員、生命医学研究所ゲノム解析部門日笠幸一郎教授、安河内彦輝講師らの研究チームは、高分解能ラマン分光法（物質にレーザー光を照射して散乱される光を分析するラマン分光法を、高い空間／波数分解能で行う手法）を用いたラマンマルチオミックスによる A 型および B 型インフルエンザウイルスの精密な構造解析に成功しました。また、マイクロメートルの窒化ケイ素微粉末が水中で加水分解し、アンモニアを発生させて局所的に pH を高めるメカニズムを利用して、インフルエンザウイルス株を完全に不活化できることを発見しました。これらの成果から、ラマン分光法は、分子ウイルス学における強力なツールであり、ゲノム情報と統合することにより、分子レベルでウイルスの構造に関する詳細な情報を提供できることが明らかとなりました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が 2 月 5 日（水）にオンラインで公開される『RSC Chemical Biology』（インパクトファクター：4.2）の 2 月号に掲載されました。また、ジュセツペ・ペッツォッティ教授が作成した画像が本号の表紙に採用されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	『RSC Chemical Biology』 https://doi.org/10.1039/d4cb00237g
論文タイトル	Raman signatures of type A and B influenza viruses: molecular origin of the “catch and kill” inactivation mechanism mediated by micrometric silicon nitride powder
筆 者	Giuseppe Pezzotti ^{1,2,3,4,5,6} , Yoshiki Yasukochi ⁷ , Eriko Ohgitani ² , Maiko Nakashio ^{2,8} , Masaharu Shin-Ya ² , Tetsuya Adachi ^{2,4,9} , Toshiro

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

Yamamoto⁴, Saki Ikegami^{9,10}, Wenliang Zhu¹⁰, Koichiro Higasa⁷, Kazu Okuma⁹ and Osam Mazda²
¹Biomedical Engineering Center, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan
²Department of Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
³Department of Orthopedic Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan
⁴Department of Dental Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
⁵Department of Molecular Science and Nanosystems, Ca' Foscari University of Venice, Venice, Italy
⁶Department of Applied Science and Technology, Politecnico di Torino, Torino, Italy
⁷Department of Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan
⁸Department of Emergency and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan
⁹Department of Microbiology, Kansai Medical University, School of Medicine, Hirakata, Osaka, Japan
¹⁰Ceramic Physics Laboratory, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, Japan

別添資料

<本研究の背景>

季節性インフルエンザウイルスは、高病原性ウイルス変異株から系統的に発生するもので、これまでは抗原性が異なるインフルエンザウイルス A 型 2 種と B 型のサブタイプ系統が同時に流行していました。これらの系統は、遺伝子再集合（異なる 3 種のウイルスが同一宿主に感染した際に起こる別種のウイルス産生）を引き起こし、抗原変異により A 型と B 型の両方のウイルスで組換え体が確認されています。これまでインフルエンザウイルスの株種は、ゲノム配列情報をもとに特定し、詳細に調査されてきました。また、高解像度のクライオ電子顕微鏡法とトモグラフィー（三次元構造解析）によって形態学的特徴が可視化されています。しかし、インフルエンザウイルス粒子のマルチオミックス構造評価（生体内における複数の物質を対象に行う構造解析）は、報告されていません。近年、高精度なマルチオミックスラマン分析が開発され、ウイルス種の特定に応用され始めています。ウイルス学においてラマン分光法を活用する利点は、ウイルス粒子の微細な分子構造を瞬時に測定できることにあります。この測定したマルチオミックスラマンスペクトルは、ウイルス種とサブタイプ毎に固有のスペクトルを示すため、その分類に使用できます。また、ウイルス株の識別だけでなく、その毒性、複製、および不活化特性の解明にも役立ちます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<本研究の概要>

ヒト集団内において感染率の高いインフルエンザウイルス A 型 2 種 (A H1N1、A H3N2) および B 型 1 種 (B98) の計 3 種のウイルス株を選択し、高スペクトル分解能ラマン分光法によるウイルスの構造特性に関するマルチオミックス解析を実施しました。タンパク質側鎖チロシン、トリプトファン、およびヒスチジンのラマンスペクトルの解析により、ウイルス粒子表面の pH 特性に対して明確な違いを明らかにしました。また、ウイルス系統・亜型間で、ゴーシュ型およびトランス型メチオニン回転異性体における C-S 結合形式が立体配座的に異なることを示しました。更に、水性環境において数パーセントの窒化ケイ素 (Si3N4) 粉末を短時間暴露することにより、系統やサブタイプに依存することなく、インフルエンザウイルス粒子を完全に不活化することに成功しました。

<本研究の成果>

本研究では、高スペクトル分解能のラマン分光法を用いて、A 型および B 型のインフルエンザウイルスの構造を解析し、インフルエンザウイルス株間で保存されている主要な構造モチーフである、メチオニン回転異性体断片、チロシン水和物、トリプトファン配座、およびヒスチジン異性体構造の基本的な差異を特定しました。これらは各ウイルス株に特有であり、ウイルスのライフサイクルにおける機能を厳密に規定します。この研究により、他の分析技術では測定が難しい分子構造の詳細を明らかにする点において、ウイルスのラマンマルチオミックス解析の重要性が示されました。

本研究では窒化ケイ素 (Si3N4) が強力な固体のウイルス不活化剤として働くことも確認されました。Si3N4 は競合的 HA 結合、メチオニン残基の酸化およびチオエーテル分解、M2 チャネルの脱プロトン化、および RNA プリン損傷を効果的に引き起こします。ラマンスペクトルの顕著な変化によって明確に示された HA、RNA、M1、および M2 チャネルの構造変化は、Si3N4 粒子がインフルエンザウイルスの種類やサブタイプによらず、瞬時にウイルスを不活化するメカニズムを解明する根拠になります。暴露後直ちに、細胞のシアル酸を模倣した電気化学的相互作用によりウイルス粒子が Si3N4 表面に引き寄せられ、その後、加水分解によって溶出したアンモニア分子がウイルス膜に入り、窒素ラジカル (一酸化窒素ラジカル (NO•) でウイルスの組織を攻撃する) を形成することでウイルスが不活化するというメカニズムに基づいています。このメカニズムを、「キャッチ・アンド・キル」の 2 段階メカニズムと定義しました。ラマンスペクトルは、ウイルス不活化のメカニズムに関する微細な構造変化も捉えることができ、本研究成果が効率的な薬剤およびワクチンの開発に繋がることが期待されます

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
医工学センター センター長、教授
ジュセツペ・ペッツォッティ
大阪府枚方市新町 1 丁目 9-11 関医アネックス第一ビル 2 階
TEL : 072-846-8670 (直通)
E-mail : pezzotti@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話 : 072-804-2128 ファクス : 072-804-2638 メール : kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp