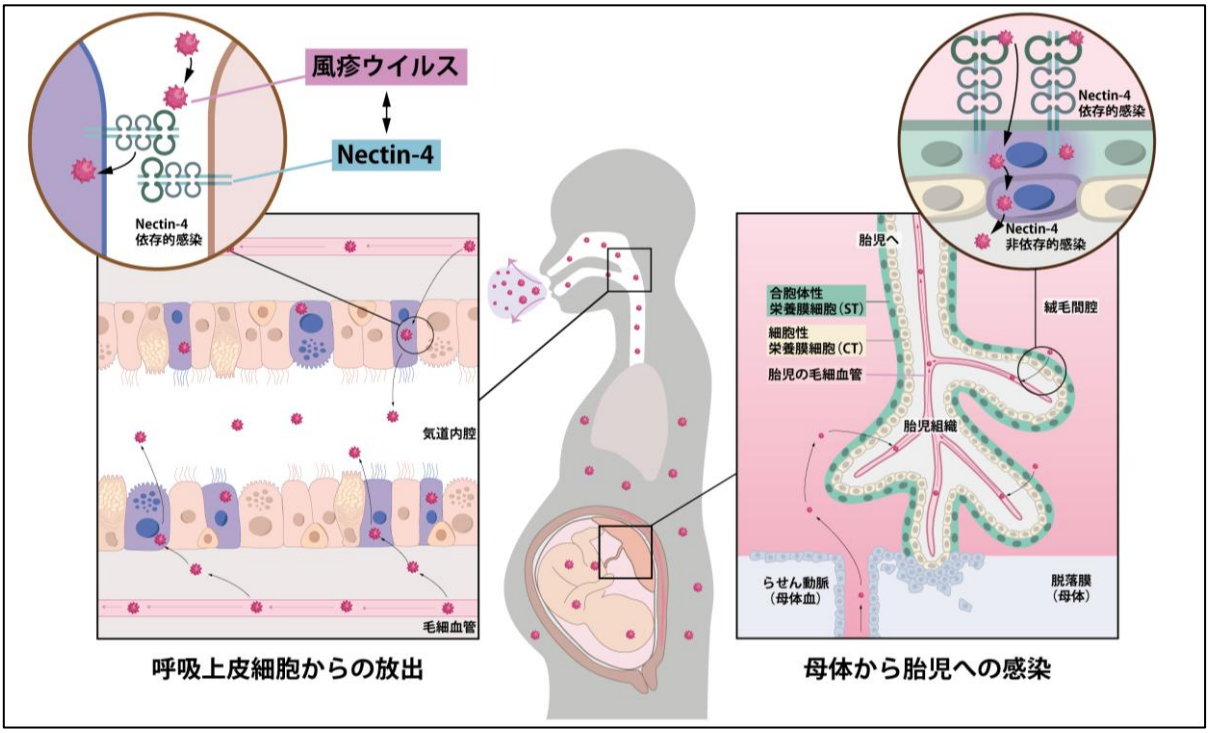
2026 年 11 月 9 日
国立健康危機管理研究機構（JIHS ｼﾞｰｽ）
国立医薬品食品衛生研究所
東京科学大学
横浜市立大学
東北大学
大阪大学
群馬大学

風疹ウイルスの主要侵入受容体 Nectin-4 を同定
―呼吸上皮と胎盤における感染機構の解明に道筋―

【発表（または研究成果）のポイント】

- 風疹ウイルスが細胞に侵入する際に利用する細胞側の主要な受容体として Nectin-4 を同定しました。
- 風疹ウイルスは、呼吸上皮細胞に基底面から感染し、子孫ウイルスは頂端面から放出されます。Nectin-4 がこの細胞への侵入を仲介する主要な分子であることを示しました。
- 胎盤絨毛の最外層に存在する合胞体性栄養膜細胞には Nectin-4 が豊富に発現しており、風疹ウイルスの胎盤感染に重要な役割を果たすことを明らかにしました。
- Nectin-4 は麻疹ウイルスの受容体としても知られており、分類学的に大きく異なる両ウイルスが共通の受容体を利用することが示されました。
- 本研究の成果は、風疹ウイルスの気道からの放出や胎盤感染の仕組みの理解を深めるものであり、将来的な抗ウイルス薬や予防法の開発につながることが期待されます。



Nectin-4 は、風疹ウイルスの呼吸上皮細胞への感染と母体から胎児への感染に関与する

【概要】

国立健康危機管理研究機構（JIHS）、国立医薬品食品衛生研究所、東京科学大学、横浜市立大学、東北大学、大阪大学、群馬大学などの研究グループは、独自のプロテオーム解析技術を用いて、風疹ウイルスが細胞に侵入する際に利用する受容体として、細胞間接着因子「Nectin-4」（注１）を同定しました。

風疹は風疹ウイルスの飛沫感染により発症する発疹性疾患であり、妊娠初期の女性が感染すると胎児に重篤な障害をもたらす先天性風疹症候群の原因となります。しかし風疹ウイルスが胎盤においてどのような分子を受容体として利用し、細胞に侵入するのかは明らかになっていませんでした。加えて、風疹の飛沫感染の成立に関わる気道からのウイルス放出に、どのような宿主因子が寄与するかについても、十分には解明されていませんでした。

本研究では、新たに開発したウイルス様粒子を用いた近接ビオチン標識プロテオミクスと遺伝子ノックアウトスクリーニングを組み合わせることで、風疹ウイルスの主要侵入受容体として Nectin-4 を同定しました。さらに、Nectin-4 は呼吸上皮細胞の基底面からの感染と、胎盤の合胞体性栄養膜細胞への感染に関与することを明らかにしました。

Nectin-4 は麻疹ウイルスの受容体としても知られており、分類学的に大きく異なる両ウイルスが共通の受容体を利用することが示されました。

本研究の成果は、風疹ウイルスの気道からの放出や胎盤感染の仕組みの理解を深めるものであり、将来的な抗ウイルス薬や予防法の開発につながることが期待されます。

【発表内容（または研究の背景）】

風疹（rubella）は別名、三日はしかとも呼ばれ、麻疹（はしか、measles）と類似した発疹性の感染症です。風疹の原因ウイルスである風疹ウイルスは典型的な母子感染ウイルスであり、子に難聴、心疾患、白内障などを主症状とする先天性風疹症候群を引き起こします。麻疹風疹混合ワクチン（MR ワクチン）や麻疹おたふくかぜ風疹混合ワクチン（MMR ワクチン）を用いた予防対策によって世界的に患者数が減少しつつあるものの、全世界で年間約 3 万人（2019 年推計）の先天性風疹症候群の新規患者が発生しています。

ウイルスは、細胞の表面に存在する特定の分子を「受容体」として利用し、細胞内に侵入します。ウイルス受容体の体内での分布は、そのウイルスがどの組織・細胞に感染しやすいかを決定する重要な要因であるため、受容体を知ることは、病態の理解にきわめて重要な手がかりになります。これまでに風疹ウイルスの受容体として中枢神経系に存在する Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)が報告されていましたが、風疹ウイルスの呼吸器感染や胎盤感染を十分に説明することができませんでした。

そこで本研究では、風疹ウイルスの粒子構造を模したウイルス様粒子を用いた独自の解析法（図１）を開発し、風疹ウイルスが細胞に侵入する際に、細胞表面でウイルス様粒子の近傍に存在する細胞側のタンパク質を網羅的に探索しました。さらに、候補タンパク質について CRISPR/Cas9 システムを用いた遺伝子ノックアウトによるスクリーニングを行い、Nectin-4 が風疹ウイルスの感染に関与する重要な宿主因子であることを明らかにしました。

Nectin-4 を発現していない Raji 細胞は風疹ウイルスに感染しませんでしたが、Nectin-4 を強制発現させると感染が成立しました（図２）。また、Nectin-4 阻害抗体や、Nectin-4 遺伝子のノックアウトにより、風疹ウイルス感染は著しく低下しました。さらに Nectin-4 は風疹ウイルス粒子と直接結合し、ウイルスの細胞内への取り込みを仲介することが示されました。これらの結果から、Nectin-4 が風疹ウイルスの受容体であることが明らかになりました。

風疹ウイルスは飛沫感染によって人から人に伝播することから、呼吸上皮細胞はウイルス伝播に重要な役割を担うと考えられます。気液界面培養（注２）したヒト呼吸上皮細胞を用いた解析により、風疹ウイルスは細胞の基底面から侵入し、感染後は頂端面に放出されることがわかりました。さらに、この感染は Nectin-4 阻害抗体によって大きく抑制されました（図３）。これらの結果は、Nectin-4 が呼吸上皮細胞への風疹ウイルスの侵入に関与し、気道側へのウイルス放出につながる感染過程に寄与することを示しています。

Nectin-4 は胎盤において母体血と直接接触する胎児側の細胞である合胞体性栄養膜細胞（注３）の表面に高発現しています。胎盤オルガノイド（注４）を用いたヒト胎盤モデルを用いて解析したところ、合胞体性栄養膜細胞における風疹ウイルスの感染は、Nectin-4 阻害抗体によって抑制されました（図４）。これらの結果は、母体血から胎児への感染の初期段階に Nectin-4 が関与する可能性を示しており、風疹ウイルスの母子感染経路の理解につながる重要な知見と考えられます。

興味深いことに、Nectin-4 は麻疹ウイルスの受容体としても知られています。風疹ウイルスと麻疹ウイルスは分類学的には全く異なるウイルスですが、いずれも体内で増殖した後に、呼吸器を介して体外へ放出され人から人へ伝播します。本研究は、このように性質の異なるウイルスが共通の宿主分子を利用してウイルス放出を成立させることを示す知見といえます。

本研究により、風疹ウイルスが利用する主要な受容体が明らかになりました。これは、長年未解明であった風疹ウイルスの組織指向性の一端を説明するものであり、風疹ウイルスの気道における感染と放出、ならびに胎盤感染の理解を深める成果です。今後は、Nectin-4 と風疹ウイルスの相互作用を標的とした予防法や治療法の開発につながることが期待されます。本研究は、2026 年 11 月 5 日、英国科学誌「Nature」に公表されました。

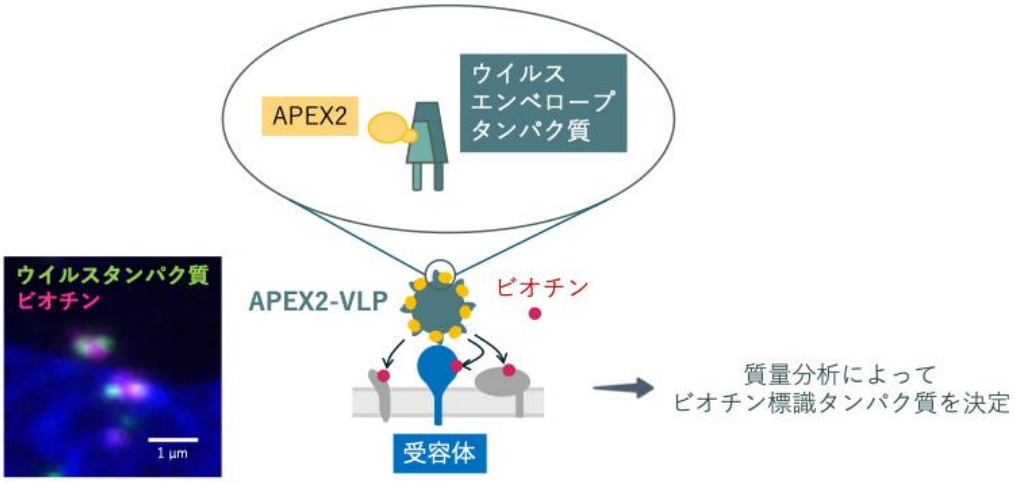


図 1　風疹ウイルス様粒子（VLP）を用いた近接ビオチン標識プロテオミクスによる受容体タンパク質の探索

風疹ウイルスのエンベロープタンパク質にアスコルビン酸ペルオキシダーゼ APEX2 を連結した VLP（APEX2-VLP）を風疹ウイルス感受性細胞に接種し、粒子近傍に存在するタンパク質をビオチン標識した。細胞膜上においてウイルス様粒子の周囲でビオチン標識が生じていることが観察された（写真）。ビオチン標識されたタンパク質はストレプトアビジンビーズで回収し、質量分析により同定した。得られた候補タンパク質に対して CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子ノックアウトスクリーニングを行い、受容体候補の絞り込みを行なった。

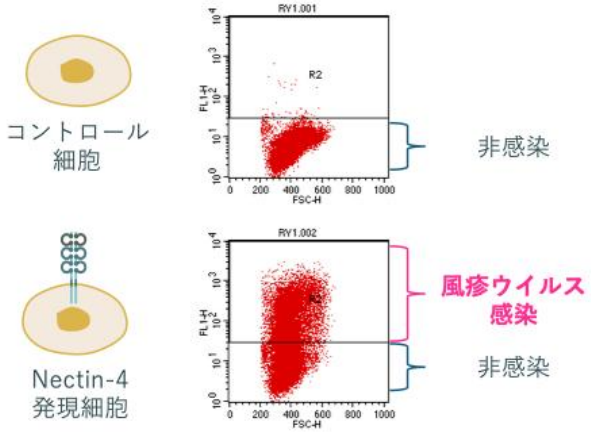


図 2　Nectin-4 の発現により風疹ウイルス非感受性細胞が感受性を獲得する。

RajiSC 細胞（コントロール細胞）は風疹ウイルスに非感受性であり、ウイルスを接種しても感染は認められなかった。一方、この細胞に Nectin-4 を強制発現させると、風疹ウイルス感染が成立した。

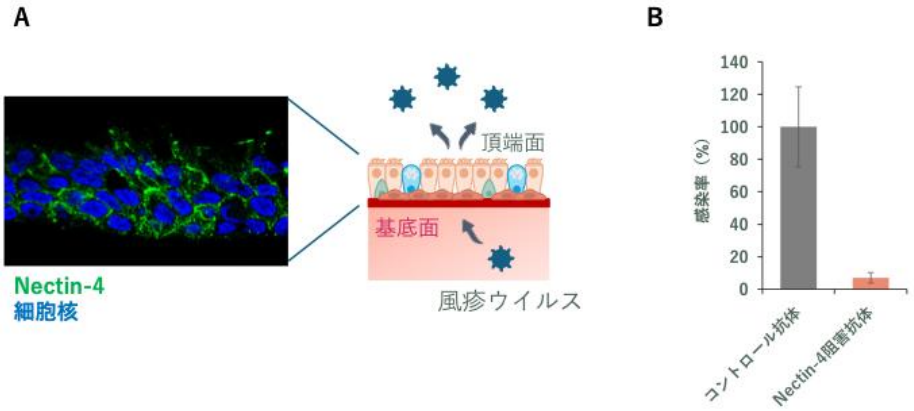


図 3　気液界面培養したヒト初代呼吸上皮細胞における Nectin-4 依存的な風疹ウイルス感染

(A) 気液界面培養した呼吸上皮細胞には Nectin-4 が発現している(緑色の部分)。風疹ウイルスは主に基底面から感染が成立し、頂端面から放出される。

(B) 基底面にあらかじめ Nectin-4 阻害抗体を処理しておくと、風疹ウイルスの感染が強く抑制された。

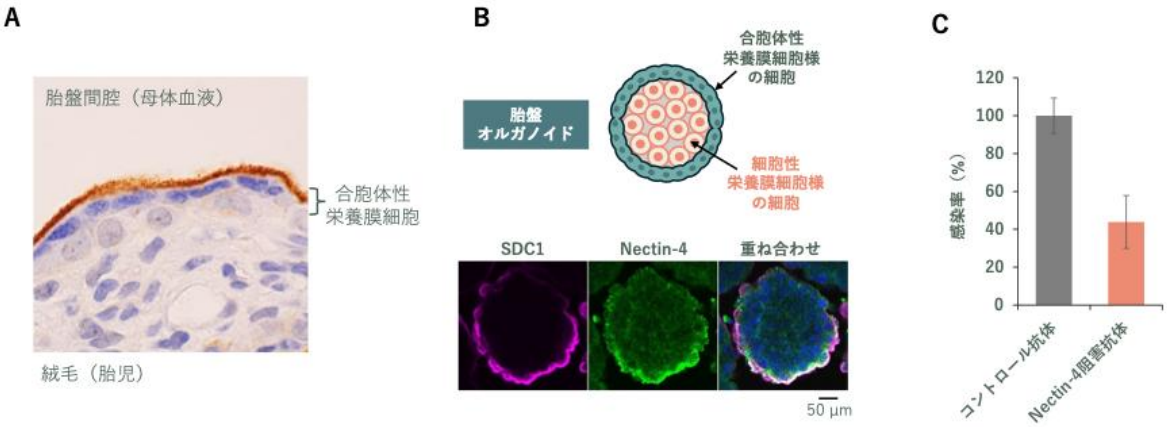


図 4　胎盤の合胞体性栄養膜細胞への風疹ウイルス感染における Nectin-4 の関与

(A) ヒト胎盤組織における Nectin-4 の免疫染色像。Nectin-4 は胎児絨毛の最外層に存在する合胞体性栄養膜細胞の表面に豊富に発現している（茶色の部分）。

(B) 解析に使用した胎盤オルガノイド。オルガノイド外層は合胞体性栄養膜細胞様の細胞に覆われており、合胞体性栄養膜細胞マーカーである SDC-1 とともに Nectin-4 の発現が確認された。

(C) 胎盤オルガノイドへの風疹ウイルスの感染は、Nectin-4 阻害抗体によって抑制された。

【発表者・研究者等情報】

国立健康危機管理研究機構
　国立感染症研究所 バイオインフォマティクス・オミクス研究部
　　森　嘉生　室長、梁　明秀　部長

国立医薬品食品衛生研究所
　安全性生物試験センター　ゲノム安全科学部
　　堀　武志　主任研究官

東京科学大学
　総合研究院　生体材料工学研究所　診断治療システム医工学分野
　　梶　弘和　教授

横浜市立大学
　先端医科学研究センター（プロテオミクス）
　　木村　弥生　教授

東北大学
　災害科学国際研究所　災害感染症学分野
　　林　宏典　助教
　災害科学国際研究所　災害感染症学分野
　大学院医学系研究科　災害感染症学分野
　東北メディカル・メガバンク機構　災害感染症学分野
　　児玉　栄一　教授
　大学院医工学研究科　計測・診断医工学講座　分子構造解析医工学分野
　　村山　和隆　准教授

大阪大学
　感染症総合教育研究拠点　ウイルス制御学グループ
　微生物病研究所　ウイルス制御学グループ
　感染症危機対応医薬品等研究開発拠点　先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター
　　松浦　善治　特任教授

群馬大学
　大学院医学系研究科　生体防御学講座
　　神谷　亘　教授

【論文情報】

雑誌名：*Nature*

題　名：Nectin-4 mediates rubella virus entry in airway and placental cells

著者名：Yoshio Mori*¶, Masafumi Sakata*, Yuichiro Nakatsu*, Takeshi Hori, Yoko Ino, Satoshi Suzuki, Mayuko Nishi, Miyuki Kawase, Masatoshi Kakizaki, Misato Nagai, Kento Fukano, Hideki Aizaki, Hironori Hayashi, Kazutaka Murayama, Eiichi N. Kodama, Shuhei Taguwa, Takashi Okura, Tatsuki Takahashi, Wataru Kamitani, Kazuya Shirato, Masanori Isogawa, Yayoi Kimura, Hirokazu Kaji, Yoshiharu Matsuura, Akihide Ryo¶

*:筆頭著者、¶:責任著者

〈DOI〉10.1038/s41586-026-11248-2

〈URL〉https://www.nature.com/articles/s41586-026-11248-2

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費 JP22K09586、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「排除環境下における麻疹・風疹サーベイランスに資する研究」、大阪大学微生物病研究所共同研究課題 JRPRIMD25B5、JRPRIMD26B6、東京科学大学生体医歯工学共同研究拠点共同研究課題の支援により実施されました。

【用語解説】

注１　Nectin-4

免疫グロブリンスーパーファミリーに属するⅠ型膜貫通型タンパク質で、細胞の表面に局在する。細胞外ドメインを介して Nectin-1 もしくは Nectin-4 と結合することで細胞―細胞間の接着に働く。Nectin-4 は正常組織においては主に上皮細胞に発現している。

注２　気液界面培養

細胞の基底面を液体培地に浸し、頂端面を空気に露出させる細胞培養法のこと。呼吸上皮細胞を気液界面上で培養することで、従来の培養法と比較して、より生体内の構造を反映した呼吸上皮モデルとして利用可能である。

注３　合胞体性栄養膜細胞：

胎盤において胎児の絨毛組織の最外層に存在する細胞。内層に存在する細胞性栄養膜細胞から分化し、細胞同士が融合することで多核細胞として絨毛組織を覆う。絨毛間腔に満たされた母体血液と常に接触し、母体からの栄養供給、ガス交換、老廃物の排泄に関与するとともに、胎児への異物の侵入を防ぐ血液胎盤関門として機能する。また、妊娠維持に必要な絨毛性ゴナドトロピンなどのホルモンを分泌する。

注４　オルガノイド：

幹細胞を体外で三次元的に培養し、生体内の臓器の構造を模倣して作製したミニチュア臓器のこと。臓器の特徴を模倣できることから、感染症研究をはじめとして様々な分野でモデルとして使用される。

【問い合わせ先】

《研究に関すること》
国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所 バイオインフォマティクス・オミクス研究部
森　嘉生　室長
梁　明秀　部長
Tel：042-561-0771

《取材に関すること》
国立健康危機管理研究機構　危機管理・運営局　広報管理部
Tel：03-3202-7181　E-mail：press@jihs.go.jp

東京科学大学 総務企画部 広報課
Tel：03-5734-2975　Email：media@adm.isct.ac.jp

横浜市立大学　総務部総務課広報担当
Tel：045-787-2414　E-mail：koho@yokohama-cu.ac.jp

東北大学災害科学国際研究所　広報室
Tel：022-752-2049　E-mail：irides-pr@grp.tohoku.ac.jp

大阪大学微生物病研究所　企画広報推進室
Tel：06-6879-8357　E-mail：biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp

群馬大学昭和地区事務部総務課企画・広報係
Tel：027-220-7895　E-mail：m-koho@ml.gunma-u.ac.jp