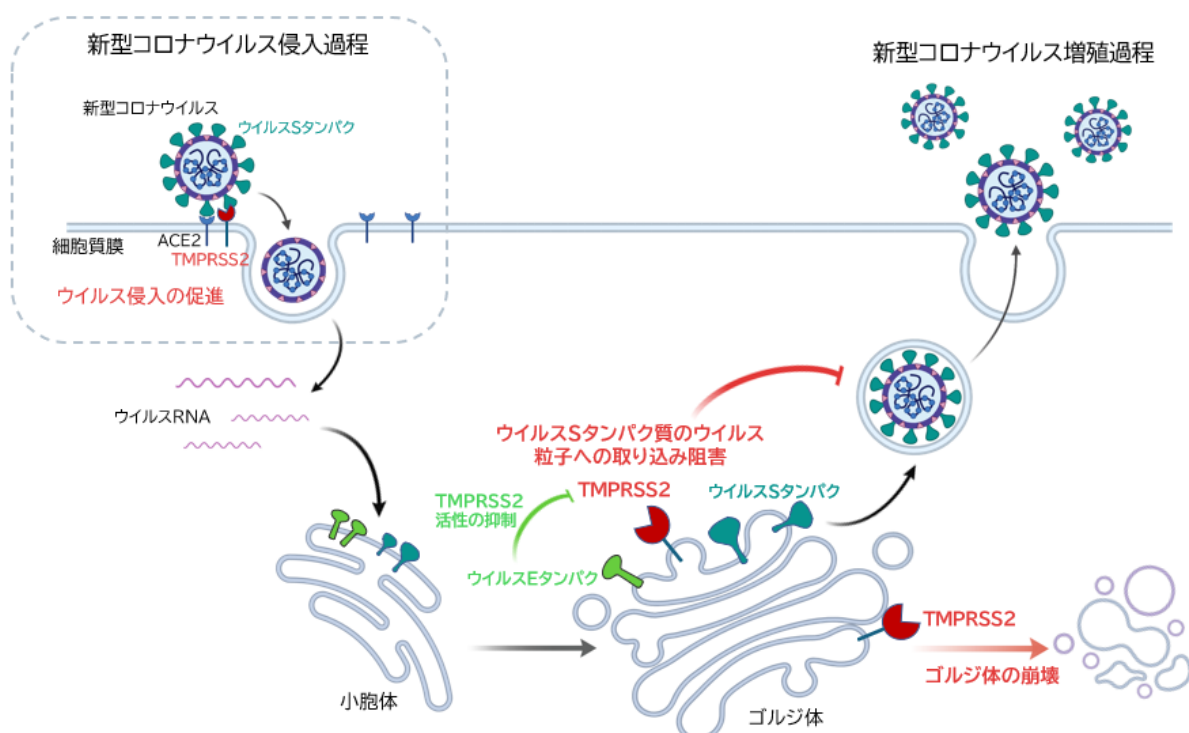


新しく明らかとなった新型コロナウイルスの増殖戦術 ～ウイルスによる宿主タンパクの巧みな制御～

【発表（または研究成果）のポイント】

- 新型コロナウイルスの細胞侵入を助ける TMPRSS2 は細胞内でのウイルス産生時には感染性ウイルス粒子形成を阻害することを明らかにした。
- TMPRSS2 はゴルジ体の機能を抑制することで新型コロナウイルスの S タンパクのウイルス粒子への取り込みを阻害していた。
- 新型コロナウイルスの E タンパク質は細胞内での TMPRSS2 の機能を抑制することで感染性粒子の産生を促進する。ウイルス E タンパク質を阻害することは新型コロナウイルス感染症の新しい治療法につながる可能性がある。



TMPRSS2 はウイルス侵入を促進し、感染性ウイルス粒子産生は抑制する

【概要】

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 エイズ研究センター 関紗由里主任研究員、原田恵嘉室長、山本浩之センター長は、国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター 宮内浩典チームディレクターらと共同で、新型コロナウイルス（注1）の感染細胞における TMPRSS2（注2）発現の影響を解析し、TMPRSS2 のウイルス S タンパク（注3）のウイルス粒子への取り込み抑制作用と、それを打

ち消すウイルス E タンパク（注 4）の機能を明らかにしました。

新型コロナウイルスは変異を続けながら今なお世界的に流行している重要な感染症原因ウイルスです。これまでに多くの研究が行われてきましたが、新型コロナウイルスの増殖メカニズムが完全に解明されたわけではありません。我々は新型コロナウイルス産生細胞におけるウイルス S タンパクに注目して解析を行うことで、宿主細胞の TMPRSS2 がウイルス S タンパクのウイルス粒子への取り込みを抑制していることを発見しました。このことから、TMPRSS2 は新型コロナウイルスが細胞に侵入する過程で重要な宿主因子として広く知られていますが、細胞内で新しいウイルス粒子が形成される過程では感染性ウイルスの産生を逆に阻害することが示唆されました。さらに詳しく研究を進めた結果、TMPRSS2 の細胞内での効果は細胞のゴルジ体の機能の抑制によりもたらされることが明らかとなり、さらにこの TMPRSS2 の効果を新型コロナウイルスの E タンパクが打ち消していることを発見しました。

これらのことから、新型コロナウイルスは細胞の外では TMPRSS2 を利用して宿主細胞に侵入し、細胞内で新しいウイルス粒子を形成する際には、障壁となる TMPRSS2 の機能をウイルス E タンパクで打ち消すことで効率の良いウイルス増殖を行っていることが示唆されました。ウイルス E タンパクを阻害する戦略は新しい新型コロナウイルス感染症の治療法につながる可能性があります。

【発表内容（または研究の背景）】

新型コロナウイルスは変異を続けながら今なお世界的に流行している重要な感染症原因ウイルスです。集団免疫の獲得や RNA ワクチンの開発、特異的抗ウイルス薬の開発により、死亡率こそ低くなりましたが未だに世界的な流行は収まることなく、基礎疾患などをもつハイリスク群感染者の命を危険に晒し続けています。より効果的な新型コロナウイルス感染抑制のためにこれまでに多くの研究が行われてきましたが、新型コロナウイルスの増殖メカニズムが完全に解明されたわけではありません。したがって、新型コロナウイルスの増殖メカニズムの研究は、新たな治療法の開発につながる重要な知見をもたらすと考えられます。

まず発表者らは、ウイルス S タンパクの細胞内での生合成を解析する過程で、TMPRSS2 が発現した細胞ではウイルス S タンパクの構造が変化していることを発見しました。そこで、TMPRSS2 発現による新型コロナウイルスの感染性粒子産生に対する影響を調べたところ、TMPRSS2 発現細胞では新型コロナウイルスの S タンパクを有するウイルス粒子の感染性が低下することが明らかとなりました（図 1）。さらに TMPRSS2 阻害剤や、RNA 干渉（注 5）により TMPRSS2 の発現を抑制した細胞では感染性ウイルスの産生が高まること（図 2）が明らかとなり、これからの結果から、TMPRSS2 は従前のイメージと異なり、細胞内では感染性ウイルス粒子の産生を阻害することが分かりました。

次に、ウイルス粒子自体を調べることで TMPRSS2 がどのようにして感染性ウイルス粒子の産生を阻害しているのかを調べたところ、TMPRSS2 産生細胞から放出されたウイルス粒子には、細胞侵入に必要なウイルス S タンパクが少ないことを発見しました。そこで、TMPRSS2 を発現したウイルス産生細胞を精査すると、膜タンパクの生合成に必要なゴルジ体が崩壊していることが明らかとなり（図 3）、このゴルジ体の崩壊がウイルス粒子への S タンパクの取り込み低下の原因であることを突き止めました。

しかし、TMPRSS2 は新型コロナウイルスの細胞への侵入過程ではウイルス感染を促進するため、新型コロナウイルスが効率良く感染する細胞では TMPRSS2 が高発現していることが想定されます。そのような細胞で一体どのようにして新型コロナウイルスは次世代の感染性ウイルス粒子を産生しているのでしょうか？

この問いに答えるため、発表者らは新型コロナウイルスタンパクの中に TMPRSS2 の機能を阻害するウイルスタンパクがあるとの仮説を立て、研究を進めました。その結果、新型コロナウイルスの E タンパクによって TMPRSS2 によるウイルス産生細胞での機能が阻害され、感染性ウイルス粒子産生が回復することを発見しました（図 4）。

この研究により、新型コロナウイルスの複合的な増殖メカニズムの理解が深まり新たな抗ウイルス薬の開発につながる可能性が考えられます。本研究は 5 月 19 日、欧州科学誌「EMBO Reports」（オンライン版）に公表されました。

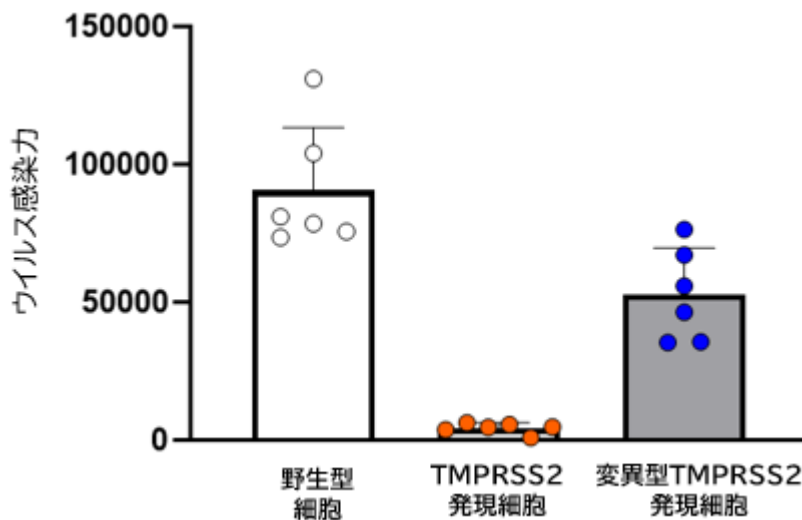


図 1 TMPRSS2 発現細胞での感染性ウイルス粒子の抑制 TMPRSS2 や活性を持たない変異型 TMPRSS2 タンパクを発現した細胞で新型コロナウイルスの S タンパクと HIV-1 のウイルスコアからなるシュードタイプウイルスを作製し、ウイルスコアのタンパク量でウイルス粒子数をそろえて標的細胞に感染させ、レポーター遺伝子発現によりウイルスの感染性を評価した。TMPRSS2 が発現していない野生型細胞や活性を持たない変異型 TMPRSS2 発現細胞で産生されたウイルス粒子と比較して、TMPRSS2 発現細胞で産生されたシュードタイプウイルス粒子の感染力は低下している。

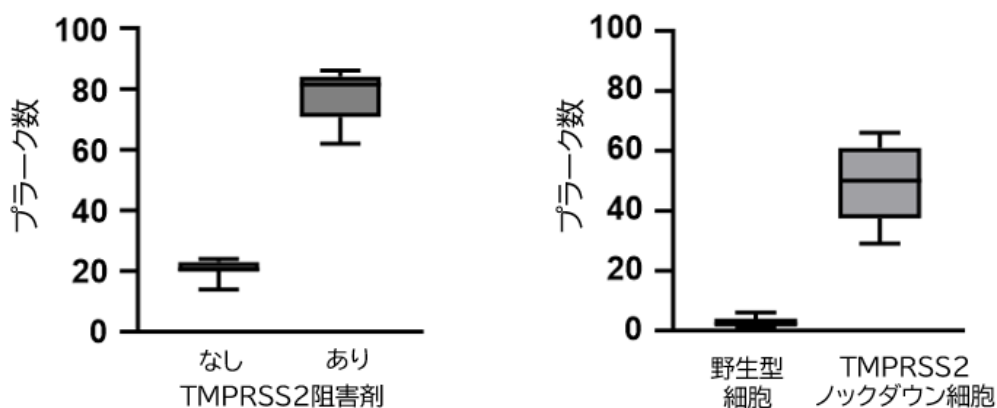


図 2 TMPRSS2 の阻害による感染性ウイルス粒子の産生増強 TMPRSS2 の阻害剤であるナファモスタットの産生細胞での感染性ウイルス粒子への影響をプラークアッセイ（注 6）により調べたところ、ナファモスタットで処理した細胞で産生されたウイルス粒子は、処理していない細胞で産生されたウイルス粒子と比較して感染性が増加していた（左図）。また RNA 干渉により TMPRSS2 発現をノックダウンした細胞でも同様に産生されたウイルス粒子の感染性の増加が認められた（右図）。

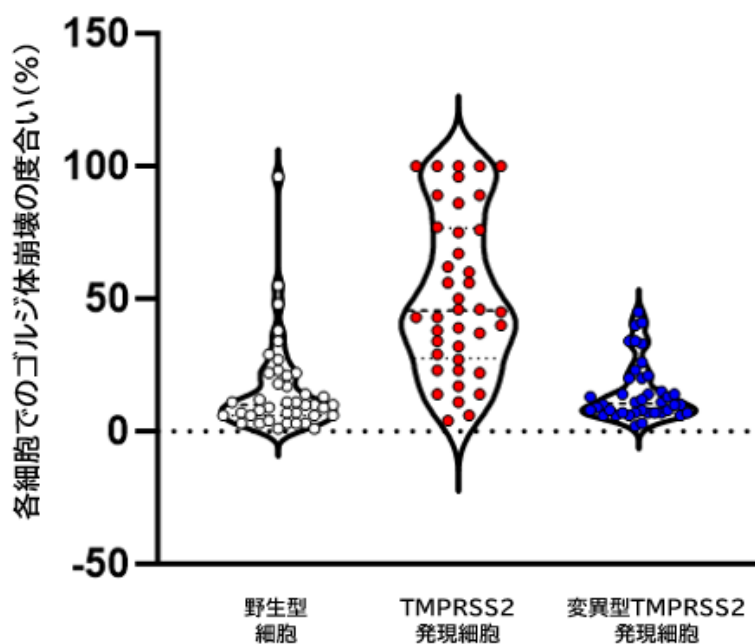


図 3 TMPRSS2 発現細胞におけるゴルジ体の崩壊 ゴルジ体を集積することが知られているゴルジマーカータンパクを蛍光色素で標識することで、ゴルジ体の崩壊を評価した。TMPRSS2 が発現していない野生型細胞や活性を持たない変異型 TMPRSS2 発現細胞に比較して、TMPRSS2 発現細胞ではゴルジ体の崩壊が進んでいる。

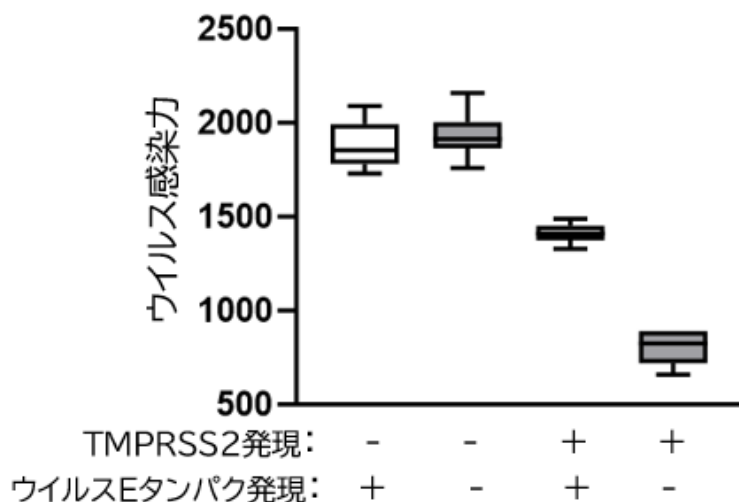


図4 新型コロナウイルスのEタンパクによるTMPRSS2機能の阻害 図1と同様の実験系においてTMPRSS2に加えて新型コロナウイルスのEタンパクを発現させた細胞で産生された新型コロナウイルスのSタンパクとHIV-1のウイルスコアからなるシュードタイプウイルスの感染力を調べた。TMPRSS2による感染性粒子産生の抑制がEタンパクの発現によって一部回復している。

【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 エイズ研究センター

氏名 山本 浩之 (センター長)

国立研究開発法人理化学研究所

生命医科学研究センター 感染免疫研究チーム

氏名 宮内 浩典 (チームディレクター)

【論文情報】

雑誌名: EMBO reports

題名: TMPRSS2-induced Golgi disruption restricts the incorporation of virus envelope glycoproteins into virions

著者名: Sayuri Seki, Shigeyoshi Harada, Akiko Sugimoto-Ishige, Midori Unno, Machie Sakuma, Shinsuke Ito, Hiroyuki Yamamoto, Aki Tanabe, Saori Matsuoka, Chieko Makino-Okamura, Sewon Ki, Hidehiro Fukuyama, Michishige Harada, Kazuya Tsumagari, Koshi Imami, Takashi Saito, Masato Kubo, Tadaki Suzuki, Haruhiko Koseki, Tetsuro Matano and Kosuke Miyauchi[¶]

[¶]責任著者

〈DOI〉 10.1038/s44319-026-00797-2

〈URL〉 <https://link.springer.com/article/10.1038/s44319-026-00797-2>

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 21K06570、21K08501、22K15480、日本医療研究開発機構 (AMED) JP23fk0410042、JP24fk0410066 の支援により実施されました。

【用語解説】

注1 新型コロナウイルス：

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)。2019 年末に確認され、2020 年の初めから世界的なパンデミックを引き起こしたウイルス。現在まで変異を繰り返しながら世界的に継続して流行している。

注2 TMPRSS2：

II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ。インフルエンザウイルスのヘマグルチニンや一部のコロナウイルスのウイルス膜タンパクを切断することで、感染性粒子の放出や、ウイルスの細胞侵入を誘導することが知られている宿主細胞の膜タンパク。生体内では上皮細胞をはじめとする様々な細胞で発現が確認されているが、その生理的な機能については不明である。本研究での発見により、TMPRSS2 の生理的な機能の一つとしてゴルジ体の機能調節への関与が示唆されている。

注3 新型コロナウイルス S タンパク：

新型コロナウイルスのスパイク(S)タンパクでありウイルス粒子表面に露出しており、ウイルス受容体への結合と、その後の構造変化によってウイルス膜と宿主細胞膜との融合を引き起こすことで、ウイルスの細胞内への侵入を誘導する。小胞体—ゴルジ体で生合成され、ウイルス粒子へと取り込まれることで、ウイルス産生細胞より放出される。

注4 新型コロナウイルス E タンパク：

新型コロナウイルスのエンベロープ(E)タンパクであり S タンパク質の生合成をサポートする機能が知られている。また E タンパクの発現はゴルジ体の pH を上げる効果があることが知られている。ゴルジ体の pH は弱酸性であり、TMPRSS2 がその酵素活性を発揮する至適 pH も弱酸であるため、E タンパクはゴルジ体の pH を上げることで TMPRSS2 の機能を阻害していることが考えられる。

注5 RNA 干渉：

二本鎖 RNA が配列特異的に特定の mRNA 発現を阻害する機構。本研究では TMPRSS2 の mRNA を標的とした shRNA を発現させることで、TMPRSS2 をノックダウンした細胞株を作製した。

注6 プラークアッセイ：

増殖能を持ったウイルス粒子数を計測する実験系。標的細胞にウイルスを結合させ、粘性の高い培地で数日間培養後、細胞を染色することで、ウイルスの増殖に伴って死亡して剥がれた細胞の痕跡をスポットとして検出する。本研究ではヒト型 ACE2 と TMPRSS2 を発現した Vero E6 細胞を使用した。

【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 エイズ研究センター

氏名 山本 浩之

Tel : 03-3202-7181

《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

国立研究開発法人理化学研究所 広報部 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp