



糖鎖機能および食素材によるウイルス感染症の克服

Prevention of infectious disease by sugar chains and functional foods and their components

鈴木 康夫 Yasuo SUZUKI

薬学研究科薬学専攻 客員教授
Visiting Professor, Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

Profile

2006年 静岡県立大学客員教授、中部大学生命健康科学部教授
1989年 静岡県立大学薬学部教授
1983年 静岡県薬科大学薬学部助教授
1974年 静岡県薬科大学薬学部講師
1967年 静岡県薬科大学薬学部助手
1967年 静岡県薬科大学大学院薬学研究科修士課程中退
1966年 静岡県薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了
1964年 静岡県薬科大学薬学部卒業

2006 Visiting Professor, University of Shizuoka and Professor, College of Life Sciences, Chubu University.
1989 Professor, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
1983 Associate Professor, Shizuoka College of Pharmacy
1974 Research Associate, Shizuoka College of Pharmacy
1967 Research Associate, Shizuoka College of Pharmacy
1964 Graduate from Shizuoka College of Pharmacy

Contact

T E L 0568-51-6391
+81-568-51-6391
e-mail suzukiy@isc.chubu.ac.jp
U R L http://www.isc.chubu.ac.jp/hsh/index.html

序論

21世紀における主要な病気として新興・再興感染症が挙げられる。ウイルスや微生物とそれらの宿主動物の進化には、糖鎖を介した感染という相互認識が深く関わっていることは否定できない。本研究では、糖鎖機能とインフルエンザウイルス感染との関わりを明らかにすることを第一の目的としている。本研究における第二の目的は、薬食同源の立場から、機能性食品やその素材により病気の制御、予防を成し遂げる新しい科学分野を創製することである。

成果

高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)はアジア、ヨーロッパ、アフリカそして中近東にまで拡大し、世界流行の脅威を保っている。本研究では、H5N1ウイルスが鳥型レセプター(Sia-2,3Gal)からヒト型レセプター(Sia-2,6Gal)結合性を獲得するヒト適応性変異機構を分子レベルで明らかにした。まず、宿主である家禽(ニワトリ、ウズラ)のウイルス標的組織・細胞(腸管)の糖タンパク質N-型糖鎖の解析により、両者の腸管には鳥型レセプターの他に、ヒト型レセプターも存在することを見出した。さらに、ブタの呼吸器(気道、肺)には、ヒト型レセプターシアロ糖鎖が主に存在することも初めて明らかにした。この結果から、鳥H5N1ウイルスがニワトリ、ウズラ、さらにブタ間で流行する間にヒト型レセプターへの適合性を獲得したウイルスに変異する可能性を明らかにした。事実、我々は、エジプトのニワトリおよびインドネシアのブタから分離されたH5N1ウイルス株の中に、ヒト型レセプターへの結合性を獲得した変異株を見出した(図1、2)。

我々は、本研究において、いくつかと食品成分からインフルエンザウイルスに有効な新しい分子を見出した。日本古来の製法で造られた梅肉エキスに含まれるムメフルール(図3)に2009年パンデミックインフルエンザウイルスの様々な生物機能を阻害する活性を見出した。さらに牛乳からチーズを造る過程で生成されるホエイにウイルスヘマグルチニンと結合し、ウイルス感染を阻害する少なくとも39種類のN-型シアロ糖鎖を見出し、その糖鎖構造を明らかにした(*Open Glycoscience*, in press)。

展望

高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへの適応性獲得は、自然界で2つ道がある。その1は、今回の研究で明らかにした、HAスパイクのアミノ酸置換によるもので、第2は、季節性あるいは2009年パンデミックウイルスとの遺伝子再集合体の形成である。今後はさらに後者の可能性につき検討を重ねる。これにより、H5N1の次期世界流行発生を事前に制御する体制を確立する。本研究で開発された技術は、H5N1のヒト型レセプター結合性獲得の高感度・簡易検査キットの開発を可能し、現在、その開発が進みつつある。

さらに、新しい次世代のインフルエンザ創薬を可能とする技術的基盤が達成され、新たな食品素材への応用研究が進行中である。

Introduction

Emerging and re-emerging infectious diseases are important in the 21st century. Biological recognition systems involving carbohydrate interactions may have contributed significantly to the evolution of interaction processes between viruses/microbes and host animals. Our first aim in this project was to elucidate the mechanism of interaction between sugar chains and influenza virus infection. The second aim of our study was to contribute to a new field of science, "Disease control and prevention by functional foods and their components".

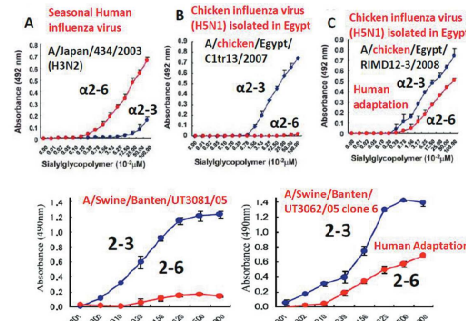
Results

Highly pathogenic avian influenza viruses (H5N1), having become entrenched in poultry in Asia, Europe and Africa, continue to pose a pandemic threat. In this project, we determined the molecular mechanism for the switching from avian type receptor (Sia2-3Gal) to human type receptor (Sia2-6Gal), specificity being a critical step in the adaptation of avian viruses to human hosts. First, we analyzed N-glycan structure in the intestines of chickens and quails, and identified both avian and human type receptors. We also found that the major influenza virus receptor sugar chains in swine respiratory organs (trachea and lung) were human type receptors. These facts strongly indicate the possibility that a novel H5N1 virus with human-type receptor-binding specificity will emerge from chicken, quail and swine in the future. In fact, we found that highly pathogenic H5N1, which has human type receptor binding specificity, has already emerged from chickens (Fig. 1) in Egypt and swine (Fig. 2) in Indonesia (Fig. 3).

We also isolated several new molecules from food materials that inhibit infection by influenza viruses. The mumefural (Fig. 4) from Japanese apricot fruit juice concentrate has multiple inhibitory effects on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. We found and determined at least 39 structures of N-linked sialo-sugar chains that bind to influenza virus hemagglutinin (open Glycoscience, in press).

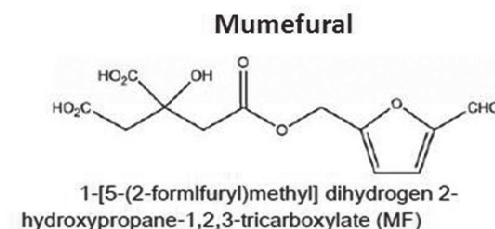
Perspectives

H5N1 naturally mutates in two ways. First, this project has confirmed that H5N1 can undergo a genetic point mutation involving an amino acid substitution in the hemagglutinin molecules, through which it acquires transmissibility to humans. Second, H5N1 can mutate to form a genetic reassortant with the seasonal influenza virus or pandemic H1N1 virus of 2009. We will continue to explore the second possibility in order to establish a system for controlling the next pandemic. This project enabled us to develop a sensitive and easily used kit to assess for acquisition of human-type receptor binding specificity of H5N1. We also developed new techniques for discovering anti-influenza drugs and are now investigating their relationship to various new food materials.



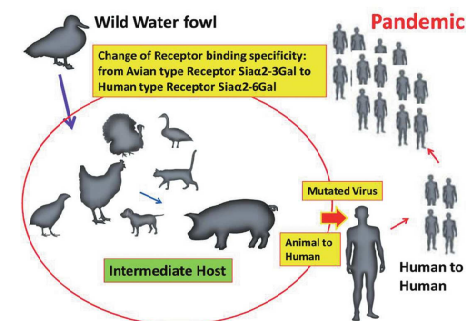
【図1】エジプトのニワトリ(B、C)およびインドネシアのブタ(D、E)から分離されたH5N1のヒト型レセプター結合性変異ウイルスの発見。ニワトリおよびブタから分離されたH5N1(B、D)は鳥型レセプター(α2-3)へ結合するが、ヒト分離ウイルス(A)と同様にヒト型レセプター(α2-6)へ結合する株(C、E)を見出した(*PLoS Pathogens*, 2011; *Emerging Infect Dis.*, 2010)。

【Figure 1】Identification of new H5N1 strains that bind human-type receptor and were isolated from chickens (B, C) in Egypt and pigs (D, E) in Indonesia. Seasonal human influenza virus preferentially binds to human type receptors (A). Normal H5N1 isolated from chicken and pig binds avian type receptors (α2-3) (B, D), but new strains (C, E) also bind to human-type receptors (α2-6) (*PLoS Pathogens*, 2011; *Emerging Infect. Dis.*, 2010).



代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

1. Y. Watanabe, M.S. Ibrahim, H.F. Ellakany, N. Kawashita, R. Mizuki, H. Hiramatsu, N. Sriwilajaroen, T. Takagi, Y. Suzuki and K. Ikuta: Acquisition of Human-Type Receptor Binding Specificity by New H5N1 Influenza Virus Sublineages during Their Emergence in Birds in Egypt. *PLoS Pathogens*, 7, issue 5, e-1002068 (2011)
2. N. Sriwilajaroen, A. Kadowaki, Y. Onishi, N. Gato, M. Ujiike, T. Odagiri, M. Tashiro, Y. Suzuki: Mumefural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus. *Food Chem.*, 127, 1-9 (2011)
3. N. Sriwilajaroen, S. Kondo, H. Yagi, N. Takemae, T. Saito, H. Hiramatsu, K. Kato, Y. Suzuki: N-glycans from porcine trachea and lung: Predominant NeuAca2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor. *PLoS ONE*, 6, issue 2, e-16302 (2011)
4. N. Sriwilajaroen, S. Kondo, H. Yagi, P. Wilairat, H. Hiramatsu, M. Ito, Y. Ito, K. Kato, Y. Suzuki: Analysis of N-glycans in embryonated chicken egg chorioallantoic and amniotic cells responsible for binding and adaptation of influenza viruses. *Glycoconjugate J.*, 26, 433-443 (2009)
5. S. Yingsakmongkon, D. Miyamoto, N. Sriwilajaroen, K. Fujita, K. Matsumoto, W. Jampangern, H. Hiramatsu, C.-T. Guo, T. Sawada, T. Tskahashi, K. Hidari, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, Y. Suzuki: In Vitro Inhibition of Human Influenza A Virus Infection by Fruit-Juice Concentrate of Japanese Plum (*Prunus mume* Sieb. et Zucc). *Biol. Pharm. Bull.*, 31 (3), 511-515 (2008)
6. C.-T. Guo, N. Takahashi, H. Yagi, K. Kato, T. Takahashi, S.-Q. Yi, Y. Chen, T. Ito, K. Otsuki, H. Kida, Y. Kawaka, K.I.-P. J. Hidari, D. Miyamoto, T. Suzuki, and Y. Suzuki: The quail and chicken have sialyl-Gal sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. *Glycobiology*, 17, 713-724 (2007)



【図2】鳥インフルエンザウイルスがヒトヒト間伝播変異をするプロセス (*J. Disaster Res.*, 2011)。

【Figure 2】Process of mutation that enables avian influenza virus transmission between humans (*J. Disaster Res.*, 2011).

【図3】日本梅肉エキスから伝統手法で得られるムメフルールの構造。これは2009/パンデミックインフルエンザウイルス(H1N1)の感染、HAおよびNAの機能を阻害する (*Food Chem.*, 2011)。

【Figure 3】Structure of mumefural isolated from traditional Japanese apricot fruit juice concentrate. It inhibits infectivity and the function of hemagglutinin and neuraminidase in the 2009 pandemic influenza virus (H1N1) (*Food Chem.*, 2011).