

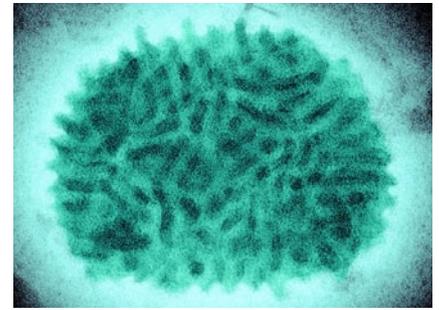
今回は、天然痘ウイルスの仲間であるワクシニアウイルスが、細胞をびよんびよん跳び回って、効率よく未感染細胞を見つけ出し、感染を拡大していくというお話です。天然痘は、エジプトのミイラにすらその痕跡が見つかるとても古く恐ろしい伝染病で、日本でも何度も流行しています。奈良の大仏が天然痘の流行を鎮めるために作られたのは、有名な話です。種痘のおかげで根絶しましたが、こんな挙動が感染性を高めていたのかもしれない。

## NEWS nature news

語数：532words 分野：ウイルス学・細胞学・感染症学

Published online 21 January 2010 | Nature | doi:10.1038/news.2010.26

http://www.nature.com/news/2010/100121/full/news.2010.26.html



ワクシニアウイルスは、未感染細胞が見つかるまで細胞間を跳ね回る。

© BSIPSA/ALAMY

# Virus spreads by bouncing off infected cells

Viral ping-pong lets vaccinia get to other cells faster.

Brian Vastag

1. Call it viral ping-pong: the vaccinia poxvirus **tricks** infected cells **into flinging** newly made **virus particles far and wide**, rapidly spreading the infection outward, according to a study by UK scientists.
2. This 'viral bouncing' accounts for experiments in which vaccinia spreads much more quickly across a **dish** of cells (see video) than viral reproduction rates should allow, says Geoffrey Smith of Imperial College London, who led the study, which is published online in *Science*<sup>1</sup>.
3. "A virus might hit a cell that's already infected, get bounced away, hit another, get bounced away again ... and **eventually** it will find a cell that is uninfected, which it can enter," says Smith. "The virus is so smart."
4. Smith and his colleagues discovered how the viral trick works using **live-imaging techniques** and **fluorescently tagged** viruses. After infection by vaccinia, a cell rapidly begins producing two **viral proteins**, called A33 and A36. These proteins move to the **cell's outer membrane**, where they form a complex that tags the cell as infected. When other vaccinia particles **bump into** the membrane and try to infect the already-infected cell, the viral particles instead **get stuck to** the protein complex. This docking triggers the cell to **shoot out** a long filament — made of the building-block protein **actin** — that **propels** the virus **outward**.
5. **In essence**, says Smith, vaccinia **cons** cells **into** announcing, "'Hey guys, we're infected already, no point coming in here. You need to go somewhere else.'"
6. Smith's team found that **crippling** the A33 and A36 **genes** inside vaccinia slowed infection rates **substantially**, whereas inserting the genes for only these two proteins into human cells — without the rest of the vaccinia genome — was enough to trigger actin-filament **propulsion on contact with** new virus particles. They concluded that the two proteins are all that's required for the **manoeuvre**. The team is now trying to **untangle** exactly how the virus particles bind to the A33-A36 protein complex, and what signal the complex sends into the cell to trigger the filaments.
7. Lynn Enquist, a virologist at Princeton University in Princeton, New Jersey, says that other viruses **deploy** similar strategies. HIV, for instance, induces cells to shoot out **projections** called **filopodia** that serve as bridges for virus particles to **crawl along** to reach uninfected cells<sup>2</sup>.
8. Although the details differ from virus to virus, virologists are quickly warming to the notion that many viruses deploy specific, **deliberate** mechanisms to spread through **tissues**. "Viruses move from cell to cell in a very directed and specific way," says Enquist. "It's a very hot area of research." Advances in imaging technology — such as the techniques used by Smith and his colleagues — are spurring the interest.
9. Vaccinia is rarely harmful to humans, but it is so closely related to the **smallpox virus** that it is used as a vaccine against the often-deadly disease — so successfully that smallpox had been **eradicated** worldwide by the 1970s. David Evans, a virologist at the University of Alberta in Edmonton, Canada, says that the latest work may explain why smallpox kills so quickly: "A **hallmark** of smallpox infection is the rapid and massive spread [inside the body]," he says. "I think this is one additional factor that explains the lethality of smallpox."

### Reference

1. Doceul, V., Hollinshead, M., van der Linden, L. & Smith, G. L. Science advance online publication doi:10.1126/science.1183173 (2010).

2. Sherer, N. M. et al. *Nature Cell Biol.* **9**, 310-315 (2007).

参照映像: <http://www.nature.com/nature/newsvideo/1183173movies1.mov>

## TOPICS

## ポックスウイルス (poxvirus) とワクシニアウイルス (vaccinia virus)

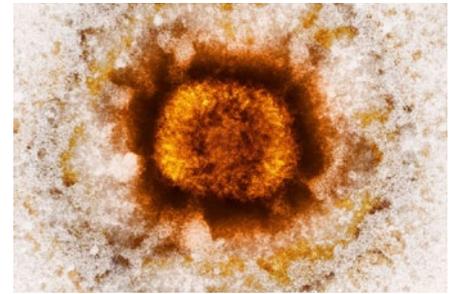
ポックスウイルスは、約 350×250×100nm のレンガ状のウイルス。ゲノムは、両端がヘアピンループになっている直鎖状二本鎖 DNA。DNA ウィルスにもかかわらず、宿主細胞の細胞質内で増殖するため、各種の転写・複製関連の酵素を含む多くのタンパク質がゲノムにコードされている。また、RNA 逆転写酵素をもつことも特徴である。感染した動物は、通常、ポックとよばれる痘疱を皮膚に発症する。

ワクシニアウイルスはポックスウイルス科のオルソポックスウイルスに分類され、ヒトに感染した場合、一般には局所的に痘疱を形成し、かさ

ぶたが脱落した後は痘痕を残すだけだが、免疫に欠陥がある場合は、全身に痘疱を発症し死に至ることもある。免疫学的に痘瘡ウイルス、牛痘ウイルスと密接な関係をもつため、天然痘のワクチンとして用いられてきた。

近年、ワクシニアウイルスは、分子生物学研究用のベクターとして利用されている。このベクターでは、増殖に必要なゲノム領域に目的の遺伝子を挿入し、ウイルスのプロモーターと転写酵素を利用して発現させる。さらに、

1. 宿主領域が広い
2. 高い抗原性をもつ
3. 液性免疫、細胞性免疫の両方を誘導
4. 凍結乾燥保存が可能
5. 多価ワクチンの作製が可能



ワクシニアウイルス粒子

などの特徴により、ワクシニアウイルスベクターを組み換え生ワクチンとして利用する研究が高まっている。

## SCIENCE KEY WORDS

1. **virus particle(s): ウィルス粒子**

ウィルスの構成単位のこと。ピリオンともいう。核酸とそれを囲むカプシドとよばれるタンパク質からなる粒子。さらに外側を糖タンパク質-脂質複合体のエンベロープが覆っているものもある。細胞に感染すると、カプシドは分解されて遊離した核酸が大量に複製され、それが mRNA に転写されてウィルスタンパク質が合成される。こうしてできた部品を再構築して、一気に大量のウィルスが生産される。ウィルスは次のような点で、細菌を含む他の生物と異なる。

- ・ DNA あるいは RNA のどちらか一方しかもたない。
- ・ 遺伝物質だけから複製される。
- ・ エネルギー合成系をもたず、宿主細胞のエネルギーを利用する。
- ・ 宿主細胞のタンパク質合成系を利用する。

2. **dish: 培養用ディッシュ、プレート、シャーレ**

細胞や微生物を培養するための平たい容器。

4. **live-imaging technique(s): ライブイメージング技術**

細胞や微生物の挙動を、生きた状態で画像化する技術。近年、顕微鏡や蛍光標識などの改良が進み、可能となった。

4. **fluorescently tagged: 蛍光標識された**

調べたい遺伝子と、蛍光を発するタンパク質をコードする外来性遺伝子を融合させて発現させ、目的遺伝子のタンパク質産物の挙動を調べる。そのタンパク質が細胞内やウイルス粒子内に常在するならば、細胞の挙動も可視化できる。

4. **viral protein(s): ウィルスタンパク質**

ウィルス感染によって発現されるタンパク質。カプシドやエンベロープなどウィルス粒子の構造タンパク質と、核内抗原、感染細胞の表面に

提示される細胞表面抗原などがある。特に細胞表面抗原は、ウィルス感染進行や宿主の免疫にかかわってくる。

4. **cell's outer membrane: 細胞外膜**

細胞膜は、脂質でできており、疎水性の尾部内側に親水性の頭部を外側にした二重膜構造になっている。その外側の部分。

4. **actin: アクチン**

生物間で非常によく保存されているタンパク質。重合してフィラメント状の構造をとる。すべての細胞に存在し、細胞骨格の形成や細胞の運動、細胞分裂などに重要な役割を果たしている。

6. **crippling gene(s): 遺伝子の機能を失わせること**

遺伝子組み換え技術により、目的の遺伝子を欠失させたり、部分的に変異を導入したりして、機能を失わせること。

7. **filopodia: 糸状仮足、フィロポディア (単数形は filopodium)**

仮足は、細胞が運動するとき、一時的に形成される細胞質の突起の総称。糸状仮足は、先端に向かって細く糸状になっている仮足。

8. **tissue(s): 組織**

多細胞生物で、同じ機能・形態をもった細胞が秩序だてて集合したものの集団全体で生体機能を果たす。

9. **smallpox virus: 天然痘ウイルス、痘瘡ウイルス**

天然痘の原因ウイルス。天然痘は、感染率・致死率の高い伝染病。急激な発熱、全身に膿疱を発生し、治癒しても痕跡(あばた)が残る。1977年のソマリアでの患者を最後に患者は発生しておらず、1980年 WHO により天然痘撲滅宣言が出された。現在、自然界に天然痘ウイルスは存在せず、米国とロシアの研究施設で厳重に保管されている。

## WORDS AND PHRASES

タイトル **bouncing off ~**: 「〜で跳ね返る」、「〜に跳ね返される」

タイトル **infect(ed)**: 「感染する」

リード **viral**: 「ウィルスの」、「ウィルスによる」

1. **trick(s) <A> into ~ ing**: 「A をだまして〜させる」

1. **fling(ing)**: 「放り出す」、「投げ飛ばす」

1. **far and wide**: 「あちこちに」

3. **eventually**: 「そうしているうちに」、「そのうちに」

4. **bump into ~**: 「〜と衝突する」、「〜とぶつかる」

4. **get stuck to ~**: 「〜に引っかかる」

4. **shoot out ~**: 「〜を出す」

4. **propel(s) ~ outward**: 「〜を外に向かって弾き飛ばす」

5. **in essence**: 「要するに」

5. **con <A> into ~ ing**: 「A をだまして〜させる」

小見出し **velocity**: 「速度」

6. **cripple**: 「(機能を) 損なわせる」、「不具合を生じさせる」

6. **substantially**: 「大幅に」

6. **propulsion**: 「推力」

6. **on contact with ~**: 「〜に接触すると」

6. **manoeuvre**: 「操作」

6. **untangle ~**: 「〜を解明する」

7. **deploy ~**: 「〜を採用する」

7. **projection(s)**: 「突起」

7. **crawl along**: 「はって進む」、「のろのろ進む」

8. **deliberate**: 「周到な」

9. **eradicate(d)**: 「根絶する」、「撲滅する」

9. **hallmark**: 「特徴」

## 参考訳

## 感染細胞に跳ね返されることで 広がっていくウイルス

ワクシニアウイルスは、ピンポン玉のように細胞間を跳ね回することで、より速く他の細胞に広がっていく。

ブライアン・ヴァスタグ



天然痘にかかった子どもの手。膿疱が見える。

- これはウイルスのピンポンだ。ワクシニアボックスウイルスは、ウイルス感染した細胞を操り、新たに作り出されたウイルス粒子をあちこちに放り出させることにより、ウイルス感染を急速に広げていることが、英国の科学者の研究によって明らかになった。
  - 実験により、ワクシニアが培養用ディッシュ上の細胞に広がる速さは、ウイルスの増殖率から考えられる速さよりもはるかに速いことがわかった（映像参照）。*Science*（電子版）で発表された今回の研究<sup>1</sup>のリーダーであるロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）のGeoffrey Smithは、実験結果は、この「跳ね回るウイルス」により理解できると話す。
  - 「ウイルスは、既にウイルス感染している細胞にぶつかって弾かれ、また別の感染細胞にぶつかって弾かれてという過程を繰り返し、やがて未感染細胞にぶつかったら、その内部に入り込むのです。ウイルスは、とても賢いのです」とSmithは話す。
  - Smithらは、ライブイメージング技術と蛍光標識されたウイルスを用いて、このウイルスの技の仕組みを解明した。ワクシニアに感染した細胞は、A33とA36という2種類のウイルスタンパク質を急速に産生する。両タンパク質は細胞の外膜に移動して複合体を形成し、細胞がウイルス感染したことを示す印となる。既にワクシニアに感染した細胞の細胞膜に、別のワクシニアウイルス粒子が感染しようとしてぶつかってくると、このタンパク質複合体に引っかかる。この結合が引き金となり、細胞骨格タンパク質であるアクチンでできた長いフィラメントが細胞の中から突き出してきた、細胞膜に引っかかっているウイルス粒子を遠くに弾き飛ばすのだ。
  - 要するに、ワクシニアは細胞を操ってこういわせるのだ、とSmithは話す。「さあ、ここはもう感染しちゃってるから、来てもムダよ。どっか別のところに行って」。
- ウイルスの速さ**
- Smithの研究チームは、ワクシニアのA33およびA36遺伝子の機能を失わせることで、感染率を大幅に低下させることがで
  - きる一方、ワクシニアのゲノムのうち、A33およびA36タンパク質をコードする遺伝子をヒトの細胞に挿入するだけで、新たなウイルス粒子と接触した時に出てくるアクチンフィラメントによる推力を引き起こせることを発見した。Smithらは、この操作には、これら2つのタンパク質だけで十分であると結論付けた。現在、Smithの研究チームは、ウイルス粒子がA33-A36タンパク質複合体に結合する正確な過程や、細胞がフィラメントを出す引き金となる複合体からの信号を解明しようと努力を続けている。
  - プリンストン大学（米国ニュージャージー州）でウイルス学を研究するLynn Enquistは、他のウイルスも似たような戦略を採用していると話す。例えばHIVは、細胞が「糸状仮足」とよばれる突起を出すように誘導する。糸状仮足は橋の役目を担い、ウイルス粒子は、これを伝って未感染細胞に到達する<sup>2</sup>。
  - 最近、ウイルス学者の間では、細かい点はウイルスによって異なるものの、多くのウイルスが特異的で周到なメカニズムを用いて生体組織内を広がっていく、という考え方が支持されるようになってきている。「ウイルスが細胞から細胞へと移っていく方法には、高い方向性と特異性がみられます。これは、非常に注目の研究分野です」とEnquistは話す。Smithらが用いた技術に代表されるイメージング技術の進歩は、この現象に対する関心をいっそう高めている。
  - ワクシニアがヒトに害を及ぼすことはまれだが、死亡率の高い天然痘ウイルスにごく近縁なため、天然痘に対するワクチンとして用いられている。このワクチンの性能は非常に高く、天然痘は、1970年代に世界的に根絶された。アルバータ大学（カナダ・エドモントン）に所属するウイルス学者David Evanは、今回の研究成果によって、天然痘にかかると非常に短期間で死に至る理由が説明できるかもしれないという。「天然痘感染の特徴の1つに、ウイルスが〔体内で〕急速かつ大量に広がる可能性があります。私はこれも、天然痘の死亡率を高くする原因の1つになっていると思います」とEvansは話している。（菊川要 訳）