

腸管生体模倣システムを用いて エンテロウイルス A71 の感染病態を再現

— ヒト腸管における感染機構の解明と創薬研究への応用に期待 —

【ポイント】

- ヒト腸管を再現した生体模倣システム（腸管 MPS）により、EV-A71 の 2 週間にわたる長期間感染を再現することに成功した。
- EV-A71 は腸管 MPS に長期感染しても、抗ウイルス応答や組織障害をほとんど引き起こさないことを明らかにした。
- 本モデルにより、ヒト腸管における EV-A71 の感染機構の解明や、重症化を防ぐ治療戦略の開発につながる基盤が示された。

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo） 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野の二ツ迫拓樹特別研究学生、出口清香講師、高山和雄教授らの研究グループは、**ヒト ES 細胞**（用語 1）と**マイクロ流体デバイス**（用語 2）を用いて作製した腸管の生体模倣システム（腸管 MPS）を用い、エンテロウイルス A71（EV-A71）感染症の再現に成功しました。

EV-A71 は主に乳幼児に感染し、手足口病などを引き起こすウイルスです。糞口経路で体内に侵入したウイルスは、まず腸管に感染して増殖した後、他の臓器へと感染拡大します。したがって、EV-A71 の初期感染臓器である腸管におけるウイルス増殖を再現し、その機構を解明することが重要です。

そこで研究グループは、マイクロ流体デバイス上でヒト ES 細胞を分化誘導して作製した腸管 MPS に EV-A71 を感染させ、宿主応答およびウイルス増殖機構を解析しました。その結果、2 週間にわたる長期間、EV-A71 は腸管 MPS に感染したにもかかわらず**インターフェロン（IFN）シグナル**（用語 3）の活性化などの抗ウイルス応答や腸管障害を引き起こしませんでした。また、この感染は組換え IFN タンパク質の作用により阻害されたことから、EV-A71 の長期感染には IFN シグナルの制御が関与することが示唆されました。

本研究成果は、腸管における EV-A71 感染症のさらなる理解や、新たな治療薬の創出に貢献することが期待されます。

本成果は、国際科学誌「*Journal of Virology*」オンライン版において、2026 年 4 月 21 日（現地時間）に発表されました。

●背景

エンテロウイルス A71 (EV-A71) は手足口病の原因ウイルスの一つであり、多くの場合、手足や口における発疹や発熱などの軽度な症状を引き起こしますが、まれに中枢神経症状などの重症化を来します。EV-A71 は糞口経路で体内に侵入し、腸管に感染して増殖した後、中枢神経系などの他の臓器へ感染を拡大します。したがって、初期感染臓器である腸管における EV-A71 の感染病態および増殖機構を解明することが重要です。しかし、腸管における EV-A71 感染症の病態は十分に明らかになっておらず、EV-A71 感染症に対する承認薬も存在していません。

EV-A71 の研究には、ヒト横紋筋肉腫由来細胞株である RD 細胞などが用いられてきました。しかし、これらの細胞株はヒトの正常細胞とは異なるため、EV-A71 感染に対するヒト組織の応答を正確に再現することはできません。腸管における EV-A71 感染の影響を調べるために、腸管**オルガノイド** (用語 4) もこれまでに用いられてきました。腸管オルガノイドは機能的な腸管上皮細胞から構成されるため、ヒト腸管における上皮細胞の応答を評価することができますが、線維芽細胞などの非上皮細胞を含まないため、EV-A71 感染に対する腸管の複雑な応答を詳細に解析することは困難です。したがって、EV-A71 感染に対する腸管の応答をより正確に再現できるヒト腸管モデルが必要と考えられます。

生体模倣システム (MPS) は、マイクロ流体デバイス上で細胞を培養した *in vitro* モデルです。これまでに本研究チームは、マイクロ流体デバイス上でヒト ES 細胞を分化誘導し、腸管上皮細胞や線維芽細胞などの多様な腸管構成細胞を有する腸管 MPS を開発しました [参考文献 1]。この腸管 MPS では、マイクロ流体デバイス内で生理的な力学刺激を付与することで、腸管構成細胞の成熟化が促進され、腸管粘膜の多層構造が再現されています。そこで本研究では、腸管 MPS を用いて EV-A71 感染症を再現し、宿主応答の解析を試みました。

●研究成果

腸管 MPS に EV-A71 を感染させ、培養上清中のウイルス力価を測定したところ、感染後 14 日目においても高値が維持されていました (図 1A)。また、感染後 14 日目の腸管 MPS においても、形態学的な変化は確認されませんでした (図 1B)。一方、EV-A71 研究に頻用される RD 細胞に EV-A71 を感染させると、上清中のウイルス力価は一過的に増加したものの、感染後 4 日目までに細胞変性効果によって細胞が排除され、ウイルス力価は急激に減少しました (図 1C、D)。EV-A71 感染患者の約 95% では、発症から 2 週間後においても糞便中からウイルス RNA が検出されることが報告されています。以上より、腸管 MPS は、EV-A71 感染患者で見られるようなウイルスの長期感染を再現できることが示唆されました。

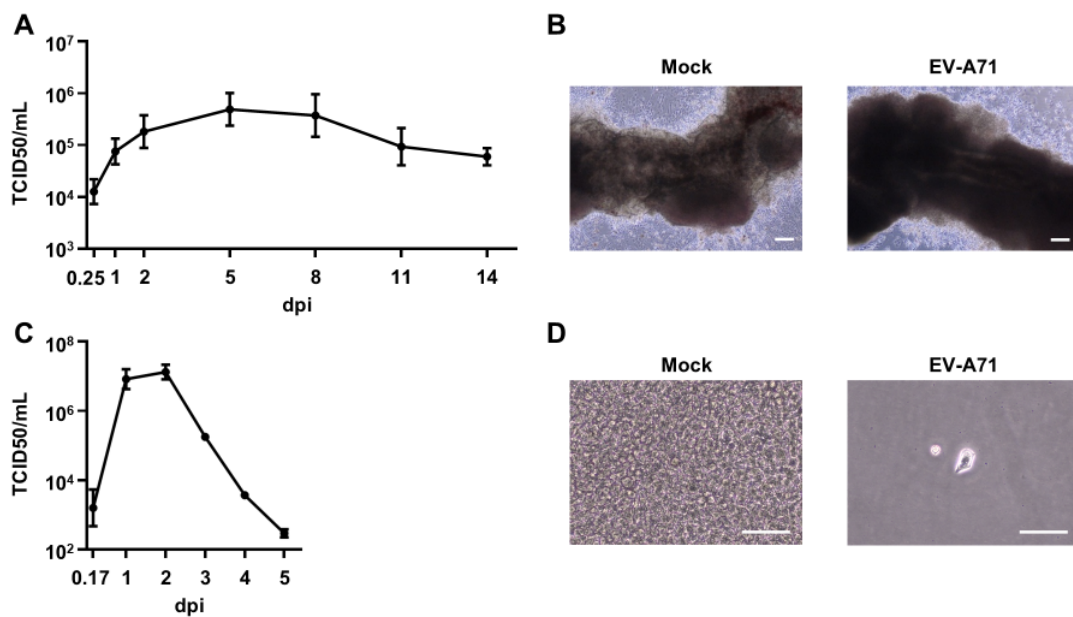


図1 (A-B) 腸管 MPS を用いた EV-A71 感染実験。(A) 腸管 MPS に EV-A71 を感染させ、培養上清中のウイルス力価を測定した。(B) EV-A71 感染後 14 日目における腸管 MPS の位相差画像を示す。スケールバーは 200 μm 。(C-D) RD 細胞を用いた EV-A71 感染実験。(C) RD 細胞に EV-A71 を感染させ、培養上清中のウイルス力価を測定した。(D) EV-A71 感染後 4 日目における RD 細胞の位相差画像を示す。スケールバーは 100 μm 。

次に、EV-A71 感染が腸管 MPS に与える影響を評価するため、組織学的解析を実施しました。H&E 染色の結果から、腸管 MPS の上皮層および間質層に形態学的変化は生じていないことが確認されました(図 2A)。また、アルシアンブルー染色の結果から、EV-A71 感染後も腸管 MPS の粘液産生能が維持されていることが示唆されました(図 2B)。EV-A71 に感染した患者では腸管障害がほとんど報告されていないことから、腸管 MPS で得られたこれらの結果は妥当であると考えられます。

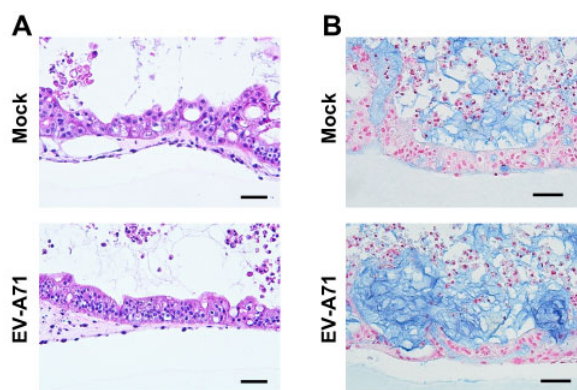


図2 EV-A71 感染後 4 日目における腸管 MPS の H&E 染色像 (A) およびアルシアンブルー染色像 (B) を示す。スケールバーは 50 μm 。

EV-A71 のタンパク質は、宿主の IFN シグナルを阻害し、抗ウイルス応答を抑制することが報告されています。EV-A71 に感染した腸管 MPS の培養上清中のサイトカイン分泌量を測定したところ、IFN を含むサイトカインの分泌量は感染後も増加しませんでした (図 3A)。一方、組換え IFN タンパク質をウイルス感染と同時に作用させたところ、IFN 作用群において、自然免疫関連遺伝子である *IFN-stimulated gene 15 (ISG15)* の遺伝子発現量が有意に増加し、ウイルス mRNA 発現量が有意に減少しました (図 3B、C)。以上により、EV-A71 は抗ウイルス応答を抑制しながら、腸管 MPS に長期間感染していることが示唆されました。

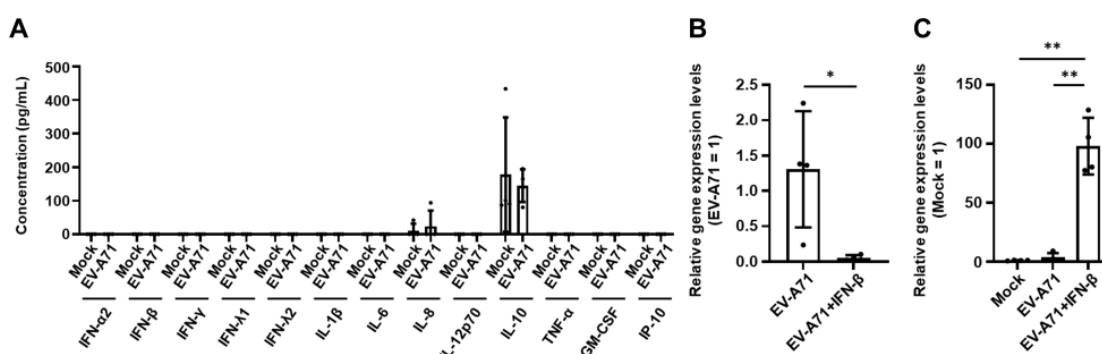


図3 (A) EV-A71 感染後 7 日目における腸管 MPS の培養上清中のサイトカイン分泌量を測定した。(B-C) EV-A71 感染と同時に組換え IFN- β タンパク質を作用させ、7 日後に *EV-A71 VP1* (B) および *ISG15* (C) の遺伝子発現量を解析した。* $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 。

●社会的インパクト

本研究では、ヒト ES 細胞およびマイクロ流体デバイスを用いて構築した腸管 MPS を EV-A71 感染症研究に活用し、既存の感染モデルでは再現が困難であったヒト腸管における EV-A71 の長期感染の再現に成功しました。本感染モデルを用いることで、腸管における EV-A71 の増殖機構の解明が進み、他の臓器への感染拡大や重症化を回避するための新規治療戦略の開発に寄与することが期待されます。

●今後の展開

今後は、腸管 MPS による EV-A71 感染症モデルを用いて、EV-A71 の複製阻害効果を示す化合物の探索を進める予定です。さらに、腸管内で増殖した EV-A71 が他臓器へ感染を拡大し、重症化に至る機序の解明も目指します。

●付記

本研究は以下の支援を受けて実施されました。

- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) (JP21gm1610005、JP23bm1323001、JP25bm1123079、JP25fk0108716、JP25wm0225056)
- ・ 日本学術振興会 (JSPS) 研究拠点形成事業 (A.先端拠点形成型) (JPJSCCA20240006)

- ・ 日本学術振興会（JSPS）科研費研究助成事業（24K23052、25K22624）
- ・ 持田記念医学薬学振興財団

【参考文献】

- [1] Deguchi S, Kosugi K, Takeishi N, Watanabe Y, Morimoto S, Negoro R, Yokoi F, Futatsusako H, Nakajima-Koyama M, Iwasaki M. 2024. Construction of multilayered small intestine-like tissue by reproducing interstitial flow. *Cell stem cell* 31:1315-1326. e8. DOI : 10.1016/j.stem.2024.06.012

【用語説明】

- (1) **ヒト ES 細胞**：ほぼ無限に増殖可能な自己複製能と、さまざまな体細胞に分化できる多分化能を有する多能性幹細胞。
- (2) **マイクロ流体デバイス**：樹脂などでできた基盤に微小な流路を形成した装置。流路内部の液体や気体をマイクロスケールで制御できることから、ライフサイエンスや化学、食品などのさまざまな分野で利用されている。本研究では、生理的な力学刺激を付与するための細胞培養機材として使用した。
- (3) **IFN シグナル**：サイトカインファミリーの一種である IFN が受容体に結合することで活性化されるシグナル伝達経路。抗ウイルス応答や抗腫瘍作用など、さまざまな生体防御機能を担う。
- (4) **オルガノイド**：幹細胞を三次元培養することで得られる多細胞集合体。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of Virology*

論文タイトル：Modeling human enterovirus A71 infection using an intestinal microphysiological system

著者：Hiroki Futatsusako, Sayaka Deguchi, Kaori Kosugi, Rina Hashimoto, Noriyo Nagata, Tadaki Suzuki, Takuya Yamamoto, Kazuo Takayama

DOI：10.1128/jvi.00250-26

【研究者プロフィール】

ニツ迫 拓樹（フタツサコ ヒロキ）Hiroki Futatsusako

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野 特別研究学生
研究分野：生体医工学、感染症創薬

出口 清香（デグチ サヤカ）Sayaka Deguchi

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野 講師
研究分野：生体医工学、感染症創薬

高山 和雄（タカヤマ カズオ） Kazuo Takayama

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野 教授

研究分野：生体医工学、感染症創薬

【お問い合わせ先】

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野

教授 高山 和雄

TEL：03-5803-5820

Email：takayama.kazuo@tmd.ac.jp

（報道取材申し込み先）

東京科学大学 総務企画部 広報課

取材申し込みページ：<https://www.isct.ac.jp/ja/001/media>

Email：media@adm.isct.ac.jp

TEL：03-5734-2975 FAX：03-5734-3661