

特集 ウイルスとたたかう農畜水産

昆虫ウイルスの制御と利用

東京大学大学院農学生命科学研究科

勝間 進

昆虫に感染するウイルス

地球上の動物種の 7 割以上は昆虫であり、地球はしばしば昆虫の星と言われる。当然ながら昆虫にも私たちと同様に、様々なウイルスが存在する。バキュロウイルスは、昆虫病原細菌である *Bacillus thuringiensis* (BT 菌、この細菌が持つ昆虫特異的毒素が遺伝子組換え作物に利用されている) と並び昆虫病理学の主役である。バキュロウイルスは大型の二本鎖 DNA ウイルスであり、その DNA には 100 以上のタンパク質コード遺伝子の情報が書き込まれている。このウイルスの一番の特徴は、ウイルスであるにもかかわらず、光学顕微鏡で観察できることである (図 1 左)。これは、このウイルスが感染細胞内で数百のウイルス粒子を包み込む多角体と呼ばれる巨大なタンパク質の結晶を作り出すからである (図 1 右)。この結晶は非常に安定で、自然環境下では数十年間ウイルス粒子の感染力を保持することができる。自然界では、この多角体を宿主となる幼虫が餌と共に摂取し、中腸内のアルカリ条件下で多角体が溶解し、その中のウイルス粒子が中腸の円筒細胞に侵入することによって、ウイルス感染が開始される。バキュロウイルスに感染した昆虫は、感染末期になると行動が活発になり、寄主植物の上方に移動する (図 2)。これは、100 年以上前から知られている「*Wipfelkrankheit* (梢頭病)」と呼ばれる現象であり、ウイルスが宿主を寄主植物の上方に移動させ、そこで致死させることにより、自身の伝播範囲を広げる利己的な行動制御であると考えられている。さらに、宿主の死後、ウイルスは自身が作り出すタンパク質 (キチナーゼとカテプシン) によって、速やかに死体を崩壊させ、死体から子孫ウイルス (多角体) を効率よく飛散させることも知られている (図 2)。

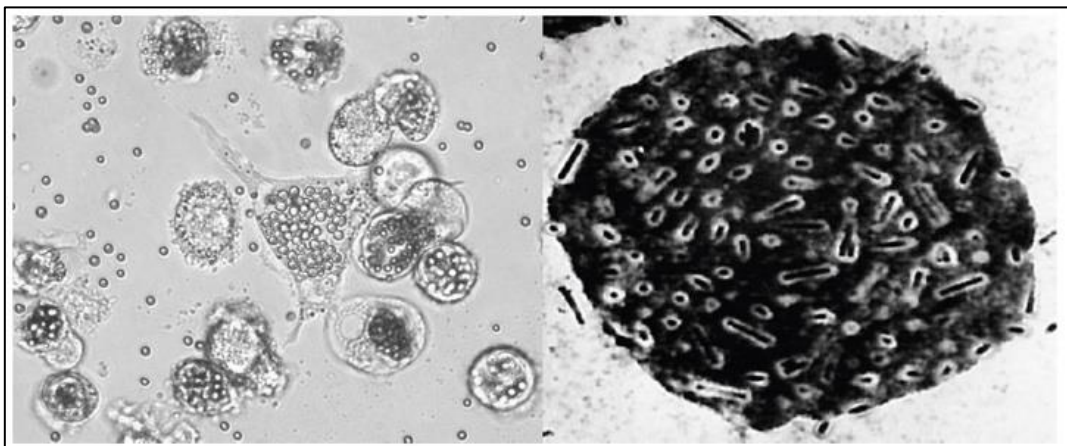


図 1 培養細胞の核内に形成された多角体 (左) と多角体の電子顕微鏡写真 (右)。多角体の一部は細胞から放出されている。多角体の中には数百のウイルス粒子が包埋されている。

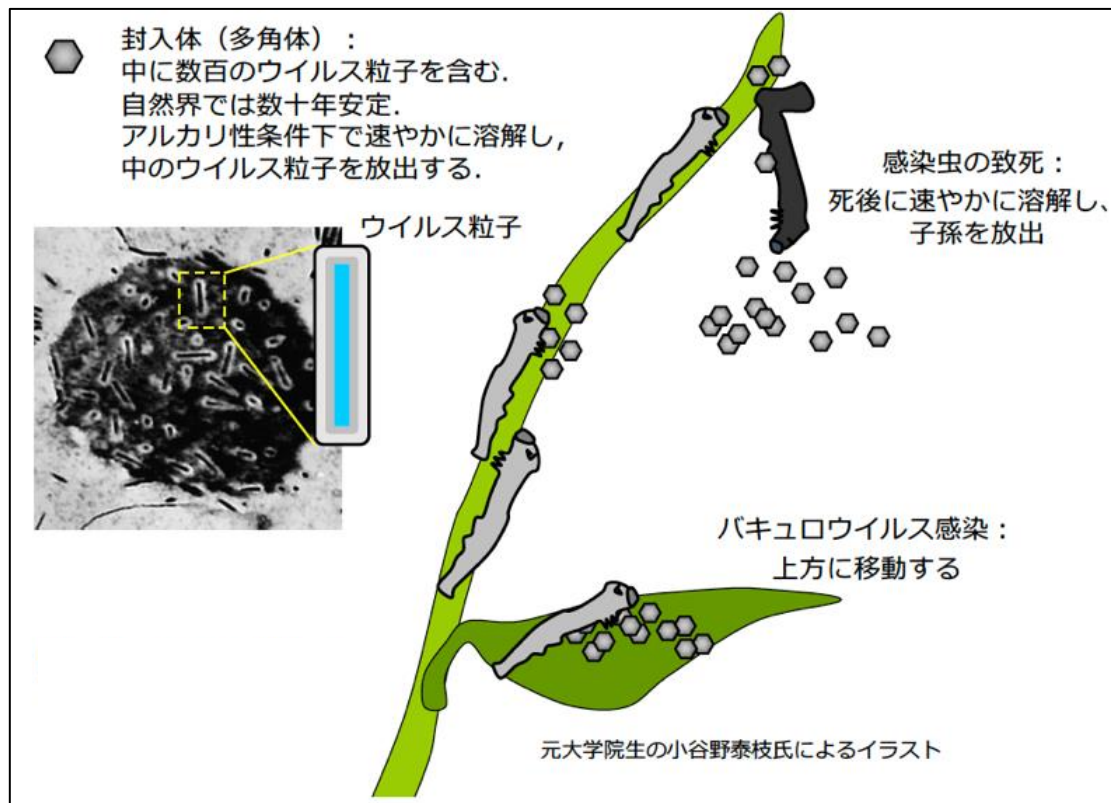


図 2 バキュロウイルスによる行動制御と死後溶解

他にも興味深い昆虫ウイルスは存在する。ポリドナウイルスは、その遺伝情報が宿主である寄生蜂の染色体に組み込まれ、宿主の遺伝子と同じように振舞うことで子孫に伝わる面白い生活環を持つ。寄生蜂が卵をチョウ目昆虫の幼虫に産みつける際、卵巣で組み立てられたポリドナウイルスの粒子も注入される。通常、昆虫体内に異物が入ると血液細胞やフェノールオキシダーゼ前駆体活性化系をはじめとする免疫系によって異物が排除されるが、ポリドナウイルスは幼虫の免疫系を抑制し、幼虫内で卵が攻撃されず成長できるようにする。つまり、宿主である寄生蜂にとってもポリドナウイルスの遺伝子断片を自分の染色体上に保持することは大きなメリットになっている。このように、昆虫のウイルスは非常に多様であり、研究対象としても興味深いものが多い。

昆虫ウイルスの制御

昆虫ウイルスに関する研究の側面の一つとして、カイコやミツバチなど人間にとって有用な家畜昆虫をウイルスから護ること（益虫保護）が挙げられる。私の主な研究材料であるカイコには、昔から核多角体病、細胞質多角体病、伝染性軟化病、および濃核病と呼ばれる4種類のウイルス病が知られている。時代によって流行するウイルスは異なるが、全て致死性のウイルスであり、養蚕農家を苦しめてきた。核多角体病の原因であるバキュロウイルスは現在でも世界中で問題となっている昆虫ウイルスであるが、遺伝的に強い抵抗性を持つカイコの品種は発見されていない。このため、養蚕業が盛んなインドや中国では、RNA 干渉や

CRISPR/Cas9 など利用してバキュロウイルスの複製を抑制するような遺伝子組換えカイコの開発を行い、実用的なレベルでウイルス抵抗性を付与することに成功している。一方、濃核病ウイルスについては、カイコに完全抵抗性系統が存在することが知られている。実際、2種類の濃核病ウイルスについてそれぞれの抵抗性遺伝子がポジショナルクローニングによって単離されているが、それらは中腸に発現する膜タンパク質をコードすることから、ウイルスが中腸の細胞に侵入する際の受容体ではないかと考えられている。

昆虫ウイルスの利用

昆虫ウイルスは、1970年代から害虫を防除する微生物農薬として利用されてきた。現在、化学農薬に比して出荷額はかなり低いですが、今後、環境負荷が低い持続性のある農薬として見直される可能性がある。ウイルス農薬の欠点として即効性がない点が挙げられるが、1980年代後半から遺伝子組換えバキュロウイルスのフィールド試験が行われ、サソリ毒等の節足動物由来毒を発現することで組換えバキュロウイルスに即効性が付与されていることが示された。しかし、ウイルスに導入した外来遺伝子の他生物への伝播等を考慮し、ウイルス農薬として市販されてこなかったが、近年、中国では農薬認可され、実際に使用されている。

バキュロウイルスに感染した宿主昆虫の細胞では、全タンパク質の半分以上がウイルス由来のたった一種類のタンパク質（ポリヘドリン、多角体の主構成成分）で占められてしまう。これは主に昆虫細胞におけるポリヘドリンプロモーターの強力な転写活性によるものであると考えられている。この性質を利用し、ポリヘドリンタンパク質の代わりに作らせたタンパク質の遺伝子をバキュロウイルス DNA に導入した「バキュロウイルスベクター」の開発が行われた。この画期的なアイディアは、1980年代半ばに米国のマックス・サマーズ博士らによる *Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus* (AcMNPV) ベクターの開発と鳥取大学の前田進博士らによる *Bombyx mori nucleopolyhedrovirus* (BmNPV、カイコ核多角体病ウイルス) ベクターの開発により実現した。開発当初は、主にネコやイヌ用の獣医薬（インターフェロン）の製造や実験室での研究用組換えタンパク質の作製に使われていたが、安全性が認められた近年では、インフルエンザウイルスやパピロマーウイルスなどの私たち人間の病原体に対するワクチンの開発に広く用いられるようになった。昨年からは新型コロナウイルスが蔓延し、全世界が生活様式を変えざるを得ない状況になっている。最も期待されているのが新型コロナウイルスに対するワクチンであり、その生産の一部にもバキュロウイルスが大きく関わっている。