

MxA 蛋白についての解説

協和メデックス株式会社

1. MxA 蛋白

MxA 蛋白は、I 型インターフェロン(インターフェロン α/β)により誘導される一連の蛋白質の一つで、分子量 78KDa、Dymanin スーパーファミリーに属し、GTPase 活性を有し、白血球、特に単核球の細胞質内に発現する。機能としては、ウイルスの増殖を阻害することによる抗ウイルス作用を有していることが知られており、ウイルス感染初期における生体の抗ウイルス状態の確立に関与していると言われている¹。1983 年で Horisberger らにより、マウスで最初に見出され²、1987 年には人においても MxA 蛋白が発現されることを見出された³。

MxA 蛋白の最も大きな特徴は、通常のインターフェロン誘導蛋白質とは異なり、I 型のインターフェロンのみで誘導され、他のサイトカイン等の因子では誘導されないことである⁴。

また、MxA 蛋白の動態については、*in vitro* 実験の報告が多くあるが、その中の一つでは、I 型インターフェロンの刺激があると、4 時間までには発現され始め、半減期は 2.3 日と報告されている⁵。一方、*in vivo* の状況はもっと複雑で、生体内ではウイルス複製が継続的に起きている状態で産生されるので、実際にはもっと長期間、様々な濃度で IFN が存在すると考えられ、MxA 蛋白に関しては、ワクチン接種によりウイルス血症を導いたヒトでの *in vivo* 実験では、半減期は約 4 日と報告されている⁶。

表2 MxA 蛋白の性質まとめ

誘導:	I 型インターフェロン(インターフェロン α/β)のみ
分子量:	78KDa
局在:	細胞質内 末梢血では単核球に偏在
機能:	抗ウイルス作用 (機構の解明は一部のみ、ウイルスの増殖阻害など)

2. MxA 蛋白とウイルス感染症検出

生体がウイルスに感染すると自然免疫機能が直ちに働きだし、IFN が分泌され、獲得免疫機構が機能し始める前から抗ウイルス作用を発揮することはよく知られている。従って、I 型の IFN がウイルス感染の指標となり得るが、実際は IFN の生体内濃度が低い上に、半減期が短く、IFN 測定は、診療上の検査としては現実的ではないというのが一般的な考えである。

そこで、それに代わって、IFN により誘導される種々の蛋白質を測定することで、INF の産生、すなわちウイルス感染を間接的に知ろうとする試みがなされた。しかし、殆どの蛋白質は、I 型 IFN 以外のサイトカインでも誘導され^{4,7}、特異性は十分とはいえない。しかし、現在見出されている IFN 誘導蛋白質の中で、唯一、MxA 蛋白は I 型 IFN のみにより誘導され、他のサイトカインでは発現されず、しかも、生体内で安定である為、全身性のウイルス感染に伴うインターフェロン産生マーカー、すなわち発熱、全身発疹等の全身症状を伴うウイルス感染の急性期の指標となり得ることが強く示唆されている。

3. MxA 蛋白に関する臨床研究

ウイルス感染症と非ウイルス感染症とをできるだけ簡易に鑑別し、不要な抗生剤の投与を減らせないかという動きを背景に、1990年代からスイス、ドイツ、フランス、フィンランドの研究グループで MxA 蛋白をウイルス感染の指標とする臨床研究が始まった。以下に、代表的ないくつかの研究の概略を紹介する。

(1) Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children⁸

この研究では RSV、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、ロタウイルス、その他のウイルス感染症、細菌感染、対照群での MxA 値の分布が調査され、明らかにウイルス感染症でのみ MxA 値が上昇していることが報告されている。一方、細菌感染症、アデノウイルス、RS ウイルス、ロタウイルス感染症での CRP 値の分布も調査された。これによると、CRP では、MxA とは反対に細菌感染で上昇し、ウイルス感染で上昇していないが、アデノウイルスでは高値を示す結果となり、CRP のみでの判定では精度がよくないとしている。なお、CRP が高値を示す疾患としては髄膜炎菌性髄膜炎、肺炎球菌性敗血症、細菌性肺炎が検討されており、その際、TNF- α 、IL-1、IL-6 などが発現しているにもかかわらず、MxA 値は低値を維持していたと報告されている。ここでは、これらの細菌感染症例から得た血球にインターフェロンを添加し、MxA 値の上昇を確認し、細菌感染により MxA 発現機能が損なわれていないことも確認している。

(2) The MxA protein levels in whole blood lysates of patients with various viral infection⁹

この研究では、RS ウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、原因不特定ウイルス感染において、MxA 蛋白の濃度が、細菌感染症と比較して明らかに上昇していることが報告されている。

(3) MxA protein in capillary blood of children with viral infections¹⁰

この研究では、RS ウイルス、ロタウイルス、その他ウイルス感染症では MxA 蛋白値は、細菌感染症、健常対照群と比較して高値に分布している結果が示されている。また、IFN- α の測定も同時に試みられており、MxA 高値のウイルス感染群で INF がやはり高値であることが示された。ここで、INF が検出されない例も見受けられたが、これは IFN の半減期が 1-2 時間であるため検出できなかったと考えられている。

(4) MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay¹¹

本研究は、日本人を対象にして実施された臨床研究である。

この研究でも、これまでの臨床研究と同様に、ウイルス感染症で MxA 蛋白濃度が上昇し、細菌感染症、対照群では低値であるという結果が得られた。一方、CRP 及び WBC を指標とすると、細菌感染症とウイルス感染症とを鑑別するには特異性が不十分であるという、やはりこれまでの知見を確認する結果が示されている。

さらに本研究では、生後 3 ヶ月未満の乳児の発熱における MxA 蛋白測定の有用性についても

検討している。この背景としては、生後 3 ヶ月未満の乳児の発熱は、重症化の恐れの高い細菌感染症の可能性もありながら、症状が非特異的であるため診断は容易ではないため、いまだ統一された診断方法がない現状がある。ここでは、細菌感染症の可能性を見出すために提案されている幾つかの基準の中で最も簡便で使い易い Bachur の基準¹²で細菌感染症(ハイリスク群)と軽症で済む可能性の高いウイルス感染症群(低リスク群)とを鑑別した場合と MxA 蛋白を指標とする場合とを比較している。その結果、Bachur 基準で低リスクと判定された症例の中には実際には重症化の恐れがある細菌感染症が含まれていることが分かり、それら細菌感染症にも関わらず低リスクと判定された症例では MxA 蛋白値は低値であることが確認されている。このように、MxA 蛋白測定を用いるとよりの確に高リスク群(細菌感染症)と低リスク群(ウイルス感染症)とが鑑別できたと報告している。

(5)臨床応用研究

一連の基礎臨床研究成果を受け、以下のような臨床応用研究も行われている。

①幹細胞移植治療後の拒絶反応とウイルス感染との判別¹³

小児の血液がんの治療で幹細胞移植を実施した場合、その後、多くの患者で発熱症状がみられる。一方、多くのウイルスの感染による発熱症状と拒絶反応によるそれとはよく似ており、臨床所見から判別することは難しい。しかし、治療方法としてはまったく反対の処置をする必要があり、処置を誤ると両者とも重大な結果をもたらしかねない。そのため迅速な判定が必要であり、その指標として MxA 蛋白測定の有用性を検討したのが本臨床研究である。結果は、幹細胞移植後の発熱においても MxA 蛋白の測定値がウイルス感染を示すマーカーとして有用であるというものであった。

②小児がんの化学療法時のウイルス感染の検出¹⁴

がんの化学療法中のウイルス感染症か副作用かを判別するのにやはり MxA 蛋白測定が有用とする報告である。

③多発性硬化症におけるインターフェロン療法でのインターフェロンの有効性モニタリングに有用とする多くの報告がある¹⁵。

4. MxA 蛋白に関する留意点

①ウイルス性肝炎に関しては、A 型では上昇する。一方、B 型、C 型肝炎では上昇しないという記述も散見されるが、急性期では 7 割程度の症例で上昇するという報告がある。

②全身性エリテマトーデス(SLE)ではインターフェロンが産生され MxA 蛋白の値が上昇するという報告がある¹⁶。従って、自己免疫疾患を有する人に対しては慎重に判断する必要がある。

③実際の診療においては、細菌感染とウイルス感染等との混合感染も多く存在するので、MxA 蛋白測定は、ウイルス感染症を示す補助診断マーカーであり、細菌感染の可能性を排除するものではないことは十分に留意されるべきである。

以上

-
- ¹ Haller et al., Interferon-induced Mx proteins: Dynamin-like GTPases with antiviral activity, *Traffic*, **3**, 710-717 (2002).
 - ² Horisberger et al., Interferon induces a unique protein in mouse cells bearing a gene for resistance to influenza virus, *Proc. Natl. Acad. Sci*, **80**, 1910-1914 (1983).
 - ³ Horisberger et al., IFN- α induced human 78kD protein: Purification and homologies with the mouse Mx protein, production of monoclonal antibodies, and potentiation effect of IFN- γ , *J. Interferon Res.*, **7**, 331-343 (1987).
 - ⁴ Simon et al., Interferon-regulated Mx gene are not responsive to IL-1, TNF and other cytokins, *J. Virol.*, **65**, 968-971 (1991).
 - ⁵ Ronni et al., Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells, *J. Immunol.*, **150**, 1715-1726 (1993).
 - ⁶ Roers et al., MxA gene expression after live virus vaccination: A sensitive marker for endogenous type I interferon, *J. Infect. Diseases*, **169**, 807-813 (1994).
 - ⁷ H.I.Huppert et al., Clinical value of measuring the interferon induced enzyme 2', 5'-oligoadenylate synthetase in children., *Acta Paediatr.*, **81**, 329-334 (1992).
 - ⁸ Halminen et al., Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children, *Pediatr. Res.*, **41**, 647-650 (1997).
 - ⁹ Chieux et al., The MxA protein levels in whole blood lysates of patients with various viral infection, *J. Virol. Methods*, **70**, 183-191 (1998).
 - ¹⁰ Chieux et al., MxA protein in capillary blood of children with viral infections, *J. Med. Virol.*, **59**, 547-551 (1999).
 - ¹¹ Nakabayashi et al., MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay, *Pediatr. Res.*, **60**, 770-774 (2006).
 - ¹² R.G.Bachur, Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age, *Pediatrics*, **108**, 311-316 (2001).
 - ¹³ Yoshimasu et al., MxA expression in patients with viral infection after allogeneic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation*, **32**, 313-316 (2003).
 - ¹⁴ Koskenvuo et al., Expression of MxA protein in blood lymphocytes of children receiving anticancer chemotherapy, *Pediatric Hematology and Oncology*, **23**, 649-660 (2006).
 - ¹⁵ A.M.Vallittu et al., MxA protein assay for optimal monitoring of IFN-beta bioactivity in the treatment of MS patients, *Acta. Neurol. Scand.*, **118**, 12-17 (2008).
 - ¹⁶ Von Wussow et al., MxA homologues protein in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.*, **32**, 914-918 (1989).