

インフルエンザウイルスが宿主蛋白質の発現を抑制する仕組みを解明

1. 発表者：

河岡 義裕（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ インフルエンザウイルスが、感染した細胞においてウイルスを排除しようとする防御反応を抑える仕組みの一端を解明した。
- ◆ インフルエンザウイルスの蛋白質 PA-X による宿主蛋白質の発現抑制活性に、宿主の N 末端アセチル化酵素複合体である NatB が重要な働きをすることを明らかにした。
- ◆ 他の多くのウイルスで宿主蛋白質の発現を抑制するウイルス蛋白質の存在が報告されており、本研究で得られた知見は、インフルエンザのみならず他のウイルス感染症を理解し、制御する手がかりとなることが期待される。

3. 発表概要：

インフルエンザウイルスは、感染細胞における宿主蛋白質の発現を抑制することにより、ウイルスを排除しようとする防御反応を抑制します。この宿主蛋白質の発現抑制にインフルエンザウイルス蛋白質 PA-X が重要であることはわかっていましたが、PA-X による宿主蛋白質の発現抑制のメカニズムは明らかになっていませんでした。

東京大学医科学研究所の河岡義裕教授のグループは、PA-X による宿主蛋白質の発現抑制に N 末端アセチル化酵素複合体 NatB が重要な働きをすることを突き止め、さらに NatB による PA-X の N 末端アセチル化が PA-X の抑制活性に重要であることを明らかにしました。

本研究結果により、インフルエンザウイルスが宿主蛋白質の発現を抑制する分子メカニズムの一端が明らかとなりました。他の多くのウイルスで宿主蛋白質の発現を抑制するウイルス蛋白質の存在が報告されていることから、本研究で得られた知見は、インフルエンザのみならず他のウイルス感染症を理解し、制御する手がかりとなることが期待されます。

本研究結果は、2018 年 7 月 25 日（日本時間午前 0 時）に米国科学雑誌「Cell Reports」で公開されます。なお本研究結果は、国立研究開発法人科学技術振興機関（JST）戦略的創造研究推進事業などの一環として得られました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

インフルエンザウイルスが細胞に感染すると、感染した細胞において蛋白質の発現が抑制されます。これにより生体がウイルスを排除しようとする反応が抑えられ、インフルエンザウイルスが効率よく増殖できるようになります。これまでにインフルエンザウイルスの蛋白質 PA-X が、この宿主蛋白質の発現抑制に重要な役割を果たすことはわかっていました。しかし、PA-X による宿主蛋白質の発現抑制に宿主蛋白質が関与するかどうか等の分子メカニズムは明らかにされていませんでした。

② 研究内容

インフルエンザウイルス蛋白質 PA-X の活性に重要な宿主の蛋白質を同定するため、一遺伝子欠損酵母ライブラリー（注 1）を用いたスクリーニングを行いました。PA-X の活性に関係の

ない遺伝子を欠損した酵母株に PA-X 発現プラスミドを導入し PA-X を発現させようとする、PA-X の活性が酵母の生育を阻害するため、酵母はほとんどコロニーを形成しません。一方で、PA-X の活性に必須な遺伝子を欠損した酵母株に同じように PA-X 発現プラスミドを導入すると、PA-X の活性に必須な遺伝子が欠損しているため PA-X は活性も示さず、酵母は多数のコロニーを形成します (図 1)。このようなスクリーニングを行った結果、PA-X の蛋白質発現を抑制する活性に必須な遺伝子として、Nat3 と Mdm20 を同定しました。

遺伝子 Nat3 と Mdm20 はそれぞれ Nat3p と Mdm20p という蛋白質をコードしています。これらの蛋白質は二量体を形成し、蛋白質複合体 NatB として働くことが知られています。NatB は蛋白質の特定の N 末端配列を認識し、その N 末端をアセチル化します (図 2)。ヒト細胞における PA-X の活性にも NatB が重要かどうかを調べるため、NatB を欠損したヒト細胞を作製しました。すると NatB を欠損したヒト細胞では PA-X は低い活性しか示さないことがわかりました。また、通常のヒト細胞で発現させた PA-X は高頻度でその N 末端がアセチル化されていたのに対して、NatB を欠損したヒト細胞で発現させた PA-X は N 末端アセチル化を受けている割合が低下していることがわかりました。これらのことから、NatB は PA-X の蛋白質発現を抑制する活性および PA-X の N 末端アセチル化に重要であることが示されました。さらに変異体 PA-X を用いた解析を行った結果、N 末端に NatB 認識配列をもつ変異体 PA-X が高い活性を持つことがわかりました。以上の結果から、NatB によって PA-X の N 末端がアセチル化されることが、PA-X の蛋白質発現を抑制する活性に重要であることが明らかとなりました。

③ 社会的意義・今後の予定

本研究成果は、インフルエンザウイルスが宿主の蛋白質の発現を抑制する分子メカニズムを明らかにしただけでなく、N 末端アセチル化がヒト細胞におけるウイルス蛋白質の機能に関与することを世界で初めて示した点で学術的に高い意義を有していると考えられます。他の多くのウイルスで宿主蛋白質の発現を抑制するウイルス蛋白質の存在が報告されていることから、本研究で得られた知見は、インフルエンザのみならず他のウイルス感染症を理解し、制御する手がかりとなることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Cell Reports*

論文タイトル：N-terminal acetylation by NatB is required for the shutoff activity of influenza A virus PA-X

著者：Kohei Oishi, Seiya Yamayoshi*, Hiroko Kozuka-Hata, Masaaki Oyama, Yoshihiro Kawaoka*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2018.06.078

6. 注意事項：

日本時間 7 月 25 日 (水) 午前 0 時 (米国東部夏時間：24 日 (火) 午前 11 時)以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所ウイルス感染分野

教授 河岡 義裕 (カワオカ ヨシヒロ)

Tel: 03-5449-5310 (海外出張中のため、なるべくメールでお問い合わせください)

Email: kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説：

(注1) 一遺伝子欠損酵母ライブラリー

単一の遺伝子を欠損した酵母を集めたライブラリー。約 4700 株の酵母を含む。

9. 添付資料：

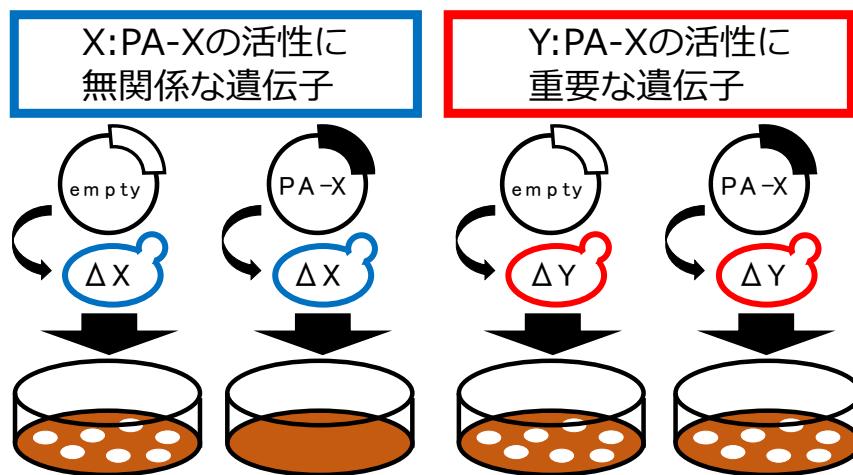


図1：出芽酵母を用いたスクリーニングの概要図

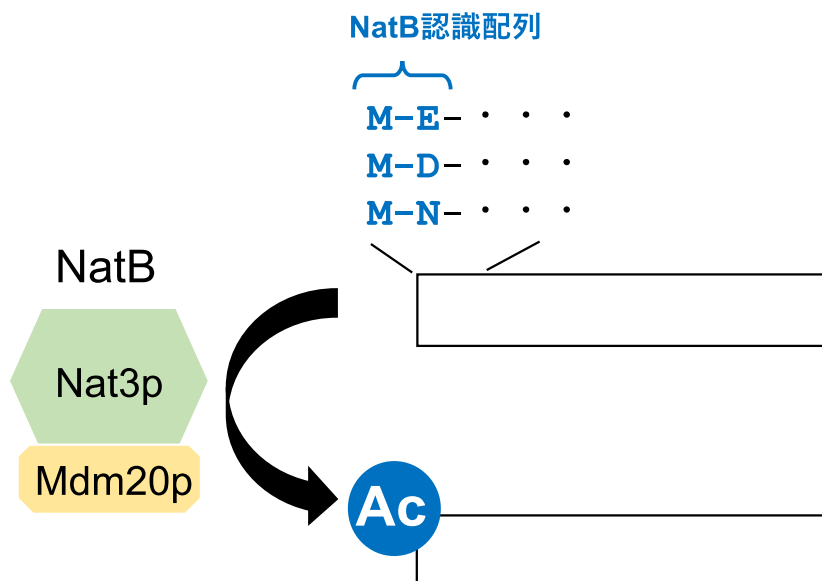


図2：NatBによる蛋白質のN末端アセチル化