



平成 28 年 5 月 11 日

東京大学 医科学研究所
Tel : 03-5449-5601 (総務チーム)
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
Tel : 03-6870-2245 (経営企画部
企画・広報グループ)
国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST)
Tel : 03-5214-8404 (広報課)

インフルエンザウイルスゲノムの核内動態に関わる宿主タンパク質を同定

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 :

- ◆ 従来、生理的な機能が十分に知られていない宿主のタンパク質 CLUH を解析し、CLUH がウイルスゲノムの核内輸送に寄与することを明らかにしました。
- ◆ 本現象は、ウイルス感染時に特異的に生じる CLUH の核への局在と、それに伴うウイルスゲノムの核内輸送の制御機構が存在することを示唆するものです。
- ◆ 本研究により、ウイルス感染時に特異的なウイルスゲノムの核内輸送制御機構をターゲットとした新たな治療薬開発が期待されます。

3. 発表概要 :

東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野の河岡義裕教授らの研究グループは、細胞の核内で複製されたインフルエンザウイルスゲノムが複製された場所から輸送(核内輸送)されるのに関わる宿主のタンパク質として CLUH (clustered mitochondria protein homolog) を同定しました。

河岡義裕教授が 2014 年に発表した網羅的な解析から同定されたウイルス増殖に寄与する宿主因子を詳細に解析した結果、CLUH がウイルスゲノムの核内輸送に関わることを突き止め、核内におけるインフルエンザウイルスゲノムの核内動態の一端を初めて明らかにしました。

これまで、ウイルスゲノムの複製とウイルスゲノムの核外輸送複合体 (注 1) の形成は、核内のクロマチン領域で起きると報告されてきました。ところが、ウイルスの増殖に必要な「複製」と「複合体形成」が細胞核内の同じ場所で起きているかどうかは不明でした。本研究において、クロマチン領域で新規に複製されたウイルスゲノムは、核内を移動した後に、核外輸送複合体が形成される領域へ到達することが明らかとなりました。

通常は細胞質のみに存在するとされる CLUH はウイルス感染により核内へと移動し、複製されたウイルスゲノムを運ぶ役割に関わることがわかりました。

本研究成果は、ウイルス感染細胞の核内でのみ見られる現象を明らかにしたものであり、特異的なインフルエンザ治療薬開発のターゲットになることが期待されます。本研究成果は、2016 年 5 月 16 日 (米国東部時間 11:00)、英国科学雑誌「Nature Microbiology」のオンライン速報版で公開されます。本研究成果は、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業、文部科学省感染症研究国

際ネットワーク推進プログラム（平成 27 年度～感染症研究国際展開戦略プログラム）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

インフルエンザウイルスは、細胞に感染すると、宿主のタンパク質を利用して複製・増殖することが知られています。インフルエンザウイルスのゲノム RNA (vRNA) は、感染した細胞の核内でウイルスタンパク質である PB2、PB1、PA および NP と複合体 vRNP (注 2) を形成します。核内で新たに作られた vRNP は、ウイルスタンパク質 M1 および NS2 とともに核外輸送複合体を形成し、宿主の核外輸送を担うタンパク質 CRM1 依存的に核外に輸送されることが報告されています。しかし、新たに作られた vRNP が核外に輸送されるまでに、核内でどのような動きをするのかについての知見はありませんでした。

本研究では、河岡教授らが 2014 年に行った網羅的解析により同定された、インフルエンザウイルスの増殖に関与する宿主タンパク質の中で、vRNP の構成因子の 1 つである PB2 と相互作用するものを選びました。さらに生理的な機能がほとんど明らかになっていない、宿主タンパク質 CLUH に注目し、インフルエンザウイルス感染時の役割を解析しました。

② 研究内容

通常、細胞質に局在する CLUH は、ウイルスタンパク質 PB2 の単独発現により核に局在するようになりました (図中 A)。また、ウイルスタンパク質 M1 の単独発現では、その局在が細胞質から核スペckル (注 3) に変化しました (図中 B)。PB2 を単独発現させただけでは核スペckルへの局在は確認できませんが、PB2 を M1 と共発現させると PB2 は核スペckルに局在するようになり、M1 および CLUH との共局在が観察されました (図中 C)。このことから、PB2 が核スペckルへ移行するためには、M1 と CLUH が核スペckルに存在していることが重要であると考えられます。CLUH に対する siRNA (注 4) を用いて CLUH の発現を抑制すると、M1 の核スペckルへの局在が低下するとともに、vRNP の核外への輸送も阻害されました。以上の結果から、クロマチン領域において新たに作られた vRNP は、核スペckルを通過した後に、核外輸送複合体が形成される領域に到達すること、またその移動に CLUH が必要であることが明らかになりました。

③ 社会的意義・今後の予定 など

本研究は、インフルエンザウイルスゲノムの核内輸送に関わる宿主タンパク質として CLUH を同定しました。CLUH は通常細胞質のみに局在するタンパク質ですが、ウイルス感染により核に移行し、ウイルスゲノムの核内輸送に働きます。すなわち、ウイルスに特異的な核内局在の制御機構が存在することが示唆されます。このウイルス特異的な核内局在制御機構は、インフルエンザ治療薬開発の有望なターゲットとして期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名 Nature Microbiology 5月16日オンライン版

論文タイトル：The host protein CLUH participates in the subnuclear transport of influenza virus ribonucleoprotein complexes

著者：河岡義裕*

DOI 番号 : 10.1038/nmicrobiol.2016.62

6. 注意事項 :

日本時間 5 月 17 日 (火) 午前 0 時 (米国東部時間 : 16 日 (月) 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 :

<研究に関するお問い合わせ>

河岡 義裕 (カワオカ ヨシヒロ)

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

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。)

E-mail : kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 総務チーム

Tel : 03-5449-5601

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

経営企画部 企画・広報グループ

Tel : 03-6870-2245

国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5-3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

<AMED の事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 医薬品研究課

革新的先端研究開発支援事業 (インキュベータータイプ) 担当

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2219 Fax : 03-6870-2244

E-mail : iyaku-leap@amed.go.jp

<JST の事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人 科学技術振興機構 戦略研究推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K ' s 五番町

Tel : 03-6380-9130 Fax : 03-3222-2066

E-mail : suishinf@jst.go.jp

8. 用語解説 :

(注 1) 核外輸送複合体

核内で新規に合成されたインフルエンザウイルスの vRNP が、核外に輸送される際に形成する複合体。vRNP にウイルスタンパク質 M1 および NS2 が結合し、NS2 に存在する核外輸送シグナルに核外輸送を担う宿主タンパク質 CRM1 が結合することで、形成される。

(注 2) vRNP

インフルエンザウイルスのゲノム RNA (vRNA) と、vRNA の転写・複製に必要なウイルスタンパク質 (PB2, PB1, PA)、核タンパク質 (NP) からなる、タンパク質-RNA 複合体。インフルエンザウイルス粒子には、8 本の vRNP が存在する。

(注 3) 核スペckル

核内でクロマチンの中に存在する構造体。mRNA の編集に関与する因子が多く含まれる。

(注 4) siRNA

siRNA (small interfering RNA) とは 21 - 23 塩基対からなる低分子二本鎖 RNA である。siRNA は RNA 干渉 (RNAi) と呼ばれる現象に関わっており、mRNA の破壊によって配列特異的に遺伝子の発現を抑制する。

9. 添付資料：

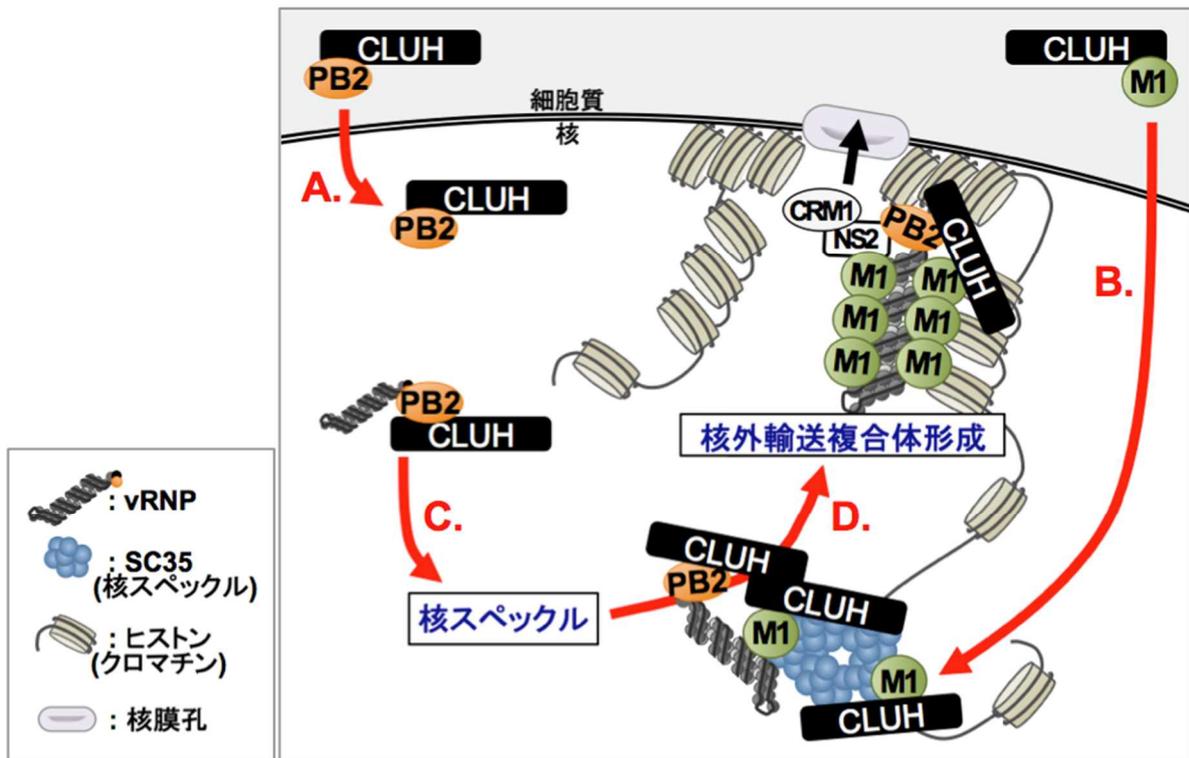


図 本研究で明らかになった CLUH によるウイルスゲノムの核内輸送の概念図

本研究成果から、核内で複製されたインフルエンザウイルスゲノム (vRNP) は、以下の4つのステップを経て核外輸送複合体を形成し、核外に輸送されることが明らかになりました。

- A) CLUH はウイルスタンパク質 PB2 と相互作用し、細胞質から核に移行します。
- B) CLUH はウイルスタンパク質 M1 とも相互作用し、細胞質から核スペckルに移行します。
- C) 核内で複製された vRNP は、vRNP の構成因子である PB2 を介して CLUH と相互作用し、M1 と CLUH が局在している核スペckルに移行します。
- D) 核スペckルに局在した vRNP はクロマチン結合領域に移行し、核外輸送複合体を形成して、核外に輸送されます。