

第 11 回ウイルス学キャンプ聴講録

若手講演「宿主因子によって制御されるインフルエンザウイルスゲノムの細胞内動態」

講師：川口敦史 先生(筑波大学医学医療系 分子ウイルス学研究室)

「宿主因子によって制御されるインフルエンザウイルスゲノムの細胞内動態」
を拝聴して

国立感染症研究所 ウイルス第二部
(東京理科大学大学院 理工学研究科 修士課程 2 年)
岩本将士

[概要]

インフルエンザウイルスはエンベロープを持つマイナス一本鎖の RNA ウイルスで、8 種類の segment からそれぞれ HA, NA, PA, PB1, PB2, M(M1, M2), NP, NS をコードする。ウイルスゲノム RNA は核内で複製され、ウイルスポリメラーゼ(PA)、RNA 結合タンパク質(NP)と結合しウイルス RNP (vRNP)複合体を形成して核外へと移行し、細胞膜から出芽する。これらの複製機構をウイルス由来の因子のみを用いて制御する事は難しく、多くの宿主因子を利用してウイルス増殖を行うと考えられる。今回はウイルスゲノムがどのように増殖するのかと、産生された vRNP 複合体が宿主因子によって制御されている機能制御機構についてご講演いただきました。

インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製は vRNA を基盤とし、転写反応では mRNA を合成する。複製反応では cRNA を合成し、この cRNA を鋳型として vRNA が増幅される。上記の反応は vRNP を酵素源とした試験管内での RNA 合成反応では、mRNA は検出出来るが cRNA がほとんど合成されない。しかし、これに非感染細胞核抽出物を加えると cRNA が合成されウイルスゲノムの複製が確認されることから宿主因子がウイルスゲノム複製に必須である事が考えられた。この非感染細胞抽出より全長のウイルスゲノム合成を促進する因子として Influenza replication factor-1 (IREF-1)を同定した。IREF-1 は MCM と複合体(IREF-1/MCM 複合体)を形成し、PA サブユニットを標的として、PA を processive な RNA 合成反応型に変換させる事で全長ウイルスゲノム RNA を合成する機能を持つことが明らかにされた。

感染細胞核内でのウイルスゲノム複製により形成された vRNP 複合体はマトリックスタンパク質(M1)・核外 移送タンパク質(NS2)と結合し CRM1 依存的に核外輸送される。

この核外輸送から出芽までの過程における vRNP 複合体の制御機構はあまり明らかとなっていないかった。vRNP 複合体との共沈降により核外輸送に必要な宿主因子として DNA/RNA 結合タンパク質である YB-1 を同定した。YB-1 はウイルスの感染を引き金として核内ドメインである PML body に集積する。その後 PML body 上で vRNP 複合体と結合し、核外輸送される。核外輸送された vRNP 複合体は YB-1 によって microtubule organizing center (MTOC) へ蓄積する。YB-1 は MTOC 形成に必須な因子であり、YB-1 を欠損させると MTOC でつくられた微小管が伸張せずに拡散してしまうことから、微小管形成の足場として機能していると考えられる。また、イメージングによる細胞内動態の観察により、vRNP 複合体は YB-1 を中心として MTOC より伸長した微小管を介して Rab11 依存的なリサイクリングエンドソームにより細胞膜まで輸送され出芽するという vRNP 複合体の制御機構が明らかにされた。

[感想]

ウイルス複製機構に関連する宿主因子を同定する上で、独自の活性評価系を構築し、生化学的な手法により因子を同定・機能解析する川口先生の研究手法はウイルス学の分野では珍しいアプローチの仕方で、大変勉強になりました。「(IREF-1 を全長ウイルス RNA 合成関連因子として同定する際に用いた)カラムクロマトグラフィーはもう二度とやりたくない」という発表の中でのお言葉が示すように、独自性のあるアプローチの強みとともに、系を立ち上げ機能させる苦難を学ぶ事ができました。

vRNP 複合体が微小管を介して出芽するという細胞動態モデルから、YB-1 を vRNP 複合体制御因子と同定した後に、MTOC 形成の解析へと繋げた研究はとても魅力的で感銘を受けました。研究を始めて3年の未熟者には他分野の勉強ができるだけに留まらず、得られた実験結果から研究をどのように発展させていくのか、全体像を意識しながら研究を行う重要性を認識する事のできる素晴らしい経験でした。

最後に、様々なウイルス研究の最先端を学べる素晴らしい機会に加え、聴講録を作成する貴重な機会を与えてくださった諸先生方に深く感謝申し上げます。