

解禁日時:平成 29 年 7 月 7 日(金)午前 3 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

報道関係各位

平成 29 年 7 月 3 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「 エイズウイルスの感染成立に重要な宿主タンパク質を発見 」 — 新たな治療法の開発へ期待 —

【ポイント】

- エイズウイルスは、CD4 陽性 T リンパ球*¹⁾ やマクロファージに感染し、感染細胞内にタンパク質でできた殻(コア構造体)を放出します。
- コア構造体内にはウイルス遺伝子である RNA や逆転写酵素等が内包されており、ウイルス DNA 合成の場を提供します。
- ウイルス DNA 合成ステップには、コア構造体が「適切なタイミング」で崩壊する必要があります。
- 本研究では、長らく謎であったコア構造体崩壊の制御を、細胞内リン酸化酵素の一つとして知られている Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase (MELK)が、コア構造体の段階的リン酸化を通して担っていることをつきとめました。
- 本研究成果から、変異しやすいウイルス由来酵素タンパク質ではなく宿主側感染制御因子を標的とした新規エイズ治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学分野の武内寛明(たけうち ひろあき)助教と山岡昇司(やまおか しょうじ)教授らの研究グループは、京都大学、国立感染症研究所、塩野義製薬株式会社との共同研究で、エイズウイルス感染細胞内のウイルスコア構造体崩壊の原因が、細胞内リン酸化酵素 MELK のコア構造体リン酸化によることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金、日本医療研究開発機構(AMED)、東京医科歯科大学・産学連携共同研究(塩野義製薬株式会社)、公益信託今井保太郎記念エイズ研究助成金および武田科学振興財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 PLOS Pathogens(プロス パソジェンズ)に、2017 年 7 月 6 日午後 2 時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)は遺伝子として RNA を持ち、感染標的細胞内で逆転写という過程によって RNA を鋳型として DNA を合成して、感染した細胞の遺伝子にウイルス DNA を組み込みます。HIV-1 が CD4 陽性 T リンパ球やマクロファージ等の感染標的細胞に侵入する際に、ウイルス粒子に内包されているコア構造体を細胞内に放出します(脱殻)。コア構造体にはウイルス RNA や逆転写酵素等のウイルス DNA 合成に必要な材料が入っており、HIV 感染が成立するためには、ウイルス DNA 合成ステップとコア構造体崩壊との「時空間的」な協調が必要不可欠であることが以前から分かっていました。ところが、コア構造体崩壊のタイミングを制御する具体的なメカニズムについては長らく謎のままでした。

【研究成果の概要】

研究グループは、HIV-1 感染標的細胞のひとつである CD4 陽性 T リンパ球を用いたゲノムワイド RNA 干渉 (RNA interference: RNAi) スクリーニング^{*2)} を行い、HIV-1 感染を制御する宿主細胞内因子としてリン酸化酵素 MELK を見出しました。そして MELK の HIV-1 感染制御能を解析したところ、MELK の発現を抑制した CD4 陽性 T リンパ球に HIV-1 が感染するとウイルスコア構造体の崩壊タイミングが遅れてしまい、ウイルス DNA 合成ステップが阻害されてしまうことがわかりました [図1: MELK が存在しない (-)]。

また MELK はコア構造体を形成する HIV-1 キャプシドタンパク質 (HIV-1 CA) の特定アミノ酸残基 (149 番目のセリン残基: CA Ser-149) を段階的にリン酸化することにより HIV-1 コア構造体崩壊制御を行っていることを明らかにしました(図2)。

図1: MELKはHIV-1コア崩壊プロセスを制御することでウイルスDNA合成効率の維持に関わるHIV-1感染制御因子である

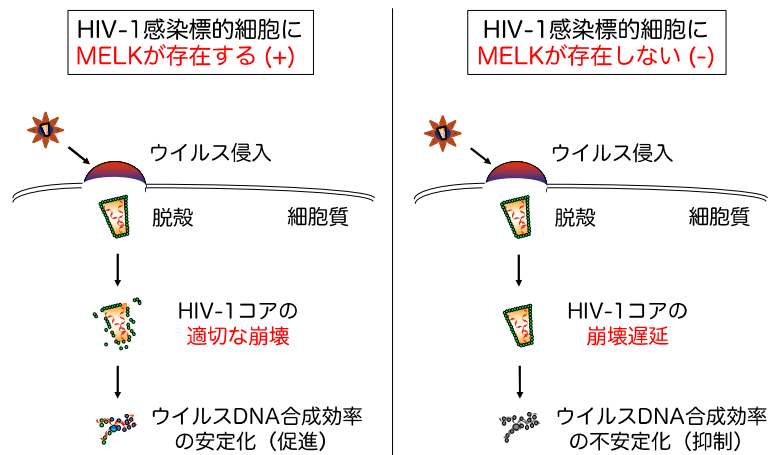
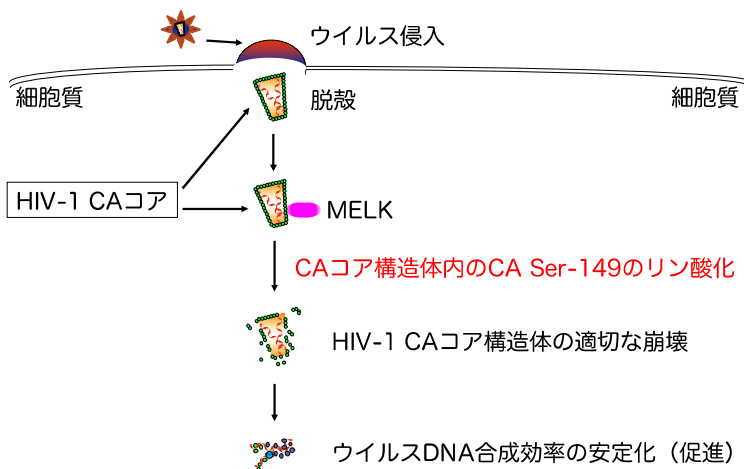


図2: MELKはHIV-1 CAコアのSer-149残基を段階的にリン酸化することでCAコア構造体の崩壊を適切に引き起こす宿主因子である



【研究成果の意義】

本研究成果によって、長らく謎であった HIV-1 コア構造体崩壊制御メカニズムが明らかになり、HIV-1 感染に必要な不可欠な宿主側要因が突きとめられました。それに加えて、発見した宿主タンパク質がリン酸化酵素であったことから、変異しやすいウイルス由来酵素タンパク質ではなく宿主側感染制御因子を標的とした新規エイズ治療法開発への応用が期待できます。

用語解説

* 1) CD4 陽性 Tリンパ球

免疫システムの司令塔の役割を担う細胞であり、HIV はこの細胞に侵入し増殖する。HIV 感染により血中の CD4 陽性 Tリンパ球数は大幅に低下し、それに伴って免疫力低下につながる。

* 2)ゲノムワイド RNA 干渉スクリーニング

RNA 干渉 (RNA interference: RNAi) は、21-23 塩基対から成る二本鎖 RNA と相補的な塩基配列を持つメッセンジャー RNA (mRNA) が分解される現象である。ゲノムワイド RNA 干渉スクリーニングは、RNA 干渉を利用して特異的な細胞間／分子間相互作用を網羅的に解析する方法として用いられている。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: PLOS Pathogens

論文タイトル: Phosphorylation of the HIV-1 capsid by MELK triggers uncoating to promote viral cDNA synthesis

<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006441>

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
ウイルス制御学分野 武内 寛明(たけうち ひろあき)
TEL:03-5803-5178
E-mail: htake.molv@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
ウイルス制御学分野 山岡 昇司(やまおか しょうじ)
TEL:03-5803-5181
E-mail: shojmmb@tmd.ac.jp

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部 感染症研究課
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1
TEL:03-6870-2225 FAX:03-6870-2243
E-mail:kansen@amed.go.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp