

【基盤研究(S)】
大区分F



研究課題名 **ゲノム免疫：内在性ウイルスの抗ウイルス活性の動作原理解明と機能資源としての確保**

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授
ともなが けいぞう
朝長 啓造

研究課題番号： 20H05682 研究者番号：10301920
キーワード： 内在性ウイルス、ボルナウイルス、RNA、抗ウイルス

【研究の背景・目的】

私たち生物のゲノムには、ウイルスに由来する遺伝配列が数多く存在している。我々は、2010年にヒトを含む哺乳動物のゲノムにボルナウイルスに由来する遺伝配列（内在性ボルナウイルス）を発見し、哺乳類ゲノムには、これまで考えられてきた以上にウイルス由来の配列が数多く蓄積していることを明らかにした。一方、これまでの我々の解析から、内在性ボルナウイルスの由来する転写産物が、RNAもしくはタンパク質として外来性ボルナウイルスの感染を抑制することを証明した。これらの研究は、私たち哺乳動物もCRISPR/Casシステムに類似したゲノムに内包されたウイルス抵抗性の仕組み（ゲノム免疫）を持つことを示唆している。

そこで本研究では、内在性ボルナウイルスをモデルに、抗ウイルス作用を示す内在性ウイルスの配列的特徴、発現機構、そして抗ウイルスの分子機構を詳細に解明し、ゲノム免疫の動作原理を明らかにすることを目的としている。また、それらの知見を応用し、任意のウイルスへ抵抗性を示すゲノム配列の構築など、科学技術イノベーションの創出を目的としている（図1）。

【研究の方法】

以下の5つの研究項目について解析を行う。

1. **内在性ウイルス配列の抗ウイルス活性の動作原理解明**： 内在性ボルナウイルス由来RNAの網羅的発現解析を行うとともに、抗ウイルス活性を持つRNAの動作原理を詳細に明らかにする。
2. **内在性ウイルス由来RNAの配列的特徴と発現機構の解明**： 抗ウイルス活性を示す内在性ボルナウイルス由来RNAの構造や修飾など、抗ウイルス活性に関与する配列的特徴を明らかにする。
3. **RNA配列に基づく抗ウイルス活性の制御機構解明**： 上記の成果に基づいて、内在性ボルナウイルス由来RNAの配列の改変を行い、in vitroでの抗ウイルス活性の操作を試みる。
4. **抗ウイルス作用発現のための配列設計**： 内在性ボルナウイルスに種々の変異を導入した細胞株を複製し、抗ウイルス活性の制御を行う。
5. **ウイルス耐性配列カセットの作製と発現細胞の樹立**： 任意のウイルスに対して抗ウイルス作用を示す配列を人工構築し、発現カセットとして細胞に導入することで、様々なウイルスに抵抗性を示す培養細胞を樹立する。

【期待される成果と意義】

内在性ウイルスによる「ゲノム免疫」の動作原理を解明できるとともに、哺乳動物におけるCRISPR-Cas様機構の発見とその利用につながると考えられる。また、新しい作用原理による抗ウイルス薬とワクチンの開発、そしてウイルスの混入を防ぐ安全な移植細胞やワクチン製造細胞の樹立も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM and **Tomonaga K**. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. Nature 463:84-87 (2010)
- ・ Parrish NF, Fujino K, Shiromoto Y, Iwasaki YW, Ha H, Xing J, Makino A, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Siomi H, Honda T and **Tomonaga K**. piRNA derived from ancient viral processed pseudogenes as transgenerational sequence-specific immune memory in mammals. RNA 21:1691-1703 (2015)

【研究期間と研究経費】

令和2年度－6年度 147,200千円

【ホームページ等】

<https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/>

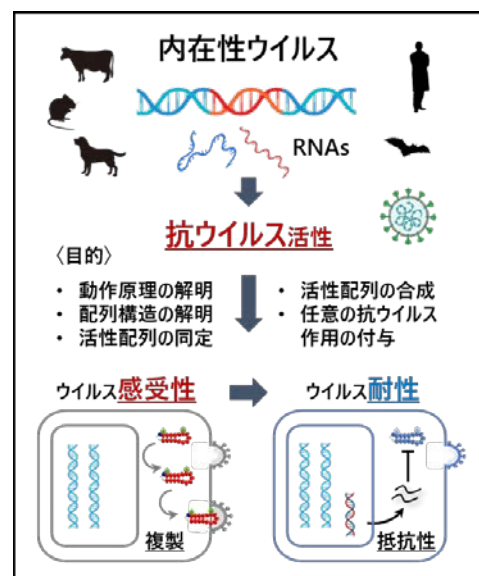


図1 ゲノム免疫の解明と利用