



インフルエンザウイルスの遺伝のメカニズム

研究者所属・職名：ウイルス・再生医科学研究所・教授

ふりがな のだ たけし

氏名：野田 岳志

主な採択課題：

- [基盤研究 \(B\) 「インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製機構の分子構造基盤」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究 \(B\) 「インフルエンザウイルスの核内複製機構に関する研究」\(2020-2022\)](#)

分野：ウイルス学

キーワード：インフルエンザウイルス、ゲノムパッケージング

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

季節性インフルエンザを引き起こすA型インフルエンザウイルスのゲノムRNAは、8本に分かれている。8本のゲノムRNAが子孫ウイルス粒子にどのように取り込まれるか、すなわちインフルエンザウイルスのゲノムパッケージング機構は長年不明だったが、我々は8種類のRNA分節が、中心の1本を7本のRNAが囲むような、「1 + 7」の規則的な配置をとって子孫ウイルス粒子に取り込まれることを明らかにした (Noda et al., Nature, 2006; Noda et al., Nat Commun, 2012)。しかし、ゲノムパッケージング機構における「1 + 7」配置の重要性は不明のままだった。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

そこで我々は、HA分節を欠損させて7分節しかゲノムRNAを持たない変異7分節インフルエンザウイルスをリバースジェネティクス法により作製した。この変異7分節インフルエンザウイルスをHAタンパク質発現細胞で増殖させ、そのゲノムパッケージング機構の解析を行った。



図1 インフルエンザウイルス粒子内に規則的に配置した8本のゲノムRNA (RNP)

インフルエンザウイルスの遺伝のメカニズム

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

変異7分節ウイルスの電子顕微鏡解析により、「1 + 7」に配置された8本のRNAが取り込まれることが明らかになった。電子線トモグラフィーによる変異7分節ウイルスの3次元構造解析により、多くのウイルス粒子に「1 + 7」に配置された8本のRNAが取り込まれていることが確認された。変異7分節ウイルスに取り込まれたRNAを同定するために次世代シーケンス解析を行った結果、欠損させたHA分節の代わりに、宿主細胞の18S rRNAおよび28S rRNAが取り込まれることを明らかにした。取り込まれた宿主細胞のrRNAは、インフルエンザウイルスのゲノムRNAと同様に、ウイルスタンパク質NPと結合してRNP様の構造をとって取り込まれていることがわかった。これらの結果から、インフルエンザウイルスのゲノムパッケージング機構において8種類のゲノムRNAを「1 + 7」に配置させることが重要であることが明らかになった (Noda et al., Nat Commun, 2018)。

そこで、A型インフルエンザウイルスやB型インフルエンザウイルスと異なり、元々7本に分節化したゲノムRNAを持つC型インフルエンザウイルスおよびD型インフルエンザウイルスのゲノムパッケージング機構の解析を行った。その結果、C型ウイルスにおいてもD型ウイルスにおいても、「1 + 7」に配置された8本のRNA分節を取り込むことを明らかにした (Nakatsu et al., J Virol, 2018)。従って、「1 + 7」に配置された8本のゲノムRNAを取り込むメカニズムが、全てのインフルエンザウイルスに保存されていることを明らかにした。

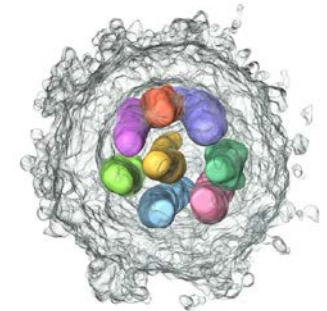


図2 電子線トモグラフィーにより作製した、インフルエンザウイルス粒子内のゲノムRNA (RNP) のモデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

8種類のゲノムRNAが「1 + 7」に配置されるためには、8種類のゲノムRNA間に特異的なRNA-RNA相互作用が存在すると予想される (Miyamoto et al., Microbiol Immunol, 2019; Noda, Cold Spring Harb Perspect Med, 2020)。今後、この選択的なゲノムパッケージング機構の特異性を規定するRNA分節間相互作用を同定することができれば、ゲノムパッケージングを阻害する新規抗インフルエンザウイルス薬開発につながるだけでなく、インフルエンザウイルスベクターの開発にもつながることが期待できる。

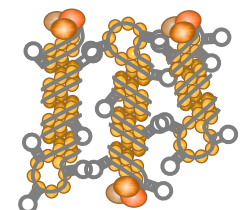


図3 RNA-RNA間相互作用のモデル図