

配信先：文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関ほか



【情報解禁時間】

令和3年10月13日（水）午前9時5分

令和3年10月12日

PRESS RELEASE

熊本大学

科学技術振興機構（JST）

HIVは宿主（ヒト）のRNA修飾を悪用して感染・増殖する

—新しい戦略の抗ウイルス薬の開発に期待—

研究成果のポイント

- ・ ヒトのリジントランスファーRNA (tRNA)^{※1}の58塩基目と54塩基目のメチル化^{※2}がヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)ゲノムの感染／複製に重要であることを証明。
- ・ ヒト tRNA 58塩基目をメチル化する酵素は、ヒト細胞で HIV-1 タンパク質とウイルス粒子が作られる際にも重要であることを発見。

研究成果の概要

ウイルスは、宿主を利用して自己の複製を行います。宿主のRNA分子における化学修飾の仕組みを免疫回避などに巧みに利用することが知られてきました。コロナウイルスに対するメッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンはこの性質を応用しており、予め人工的に修飾した mRNA ワクチンを投与することで、修飾された mRNA を細胞が異物として認識しにくくなるため、ワクチンとして使用することができます。この度、熊本大学大学院生命科学研究部の中條岳志助教（JST 創発的研究支援事業研究者）、富澤一仁教授、大学院医学教育部博士課程の福田博之大学院生（当時）、の研究チームは、東北大学の魏范研教授（JST 創発的研究支援事業研究者）、国際医療福祉大学の貝塚拓講師とともに、ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）がヒト細胞で感染／複製する際に、ヒトのトランスファーRNA (tRNA) の修飾を利用する2つの仕組みを解明しました。1つ目に、HIV-1 のゲノム複製時の役割として、ヒトのリジン tRNA の58塩基目と54塩基目のメチル化修飾が、HIV-1 ゲノム複製に必要な逆転写の適切な位置での停止に重要であることを証明しました。2つ目に、HIV-1 タンパク質とウイルス粒子の合成においても、tRNA 58塩基目のメチル化機構が重要であることを発見しました。

HIV-1 が引き起こす後天性免疫不全症候群（AIDS）は、現在はその進行と発症をかなり抑えられる病気です。しかし、HIV-1 は複製の際に変異しやすい特性があり、その薬剤耐性化が問題になっています。本研究結果により、tRNA のメチル化が HIV-1 の複製に重要であることが分かったため、薬剤耐性化が起こりにくい画期的な AIDS 治療薬の開発につながる可能性があります。

本研究成果は、HIV-1 複製の「アキレス腱」を2つ解明したものであり、人類を今後の様々なウイルスの脅威から守る方法を開発するための基盤知見となる可能性を秘めています。

本研究成果は令和3年10月13日午前9:05に英国科学雑誌「Nucleic Acids Research」に掲載されます。また、本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業の研究課題：「RNA 修飾編集技術の創発とその治療への応用」（JPMJFR204Z）研究代表者：中條岳志、および日本学術振興会科学研究費助成事業などの支援を受けて行われました。

論文発表の概要

公表雑誌： Nucleic Acids Research（分子生物学の国際学術誌）

研究論文名： Cooperative methylation of human tRNA_{3^{Lys}} at positions A58 and U54 drives the early and late steps of HIV-1 replication.

著者： 福田博之¹、中條岳志¹、魏范研^{1,2}、師勝蘭¹、平山真弓¹、貝塚拓^{1,3}、山本隆広¹、押海裕之¹、富澤一仁¹（¹熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）、²東北大学加齢医学研究所、³国際医療福祉大学福岡薬学部）

DOI：10.1093/nar/gkab879

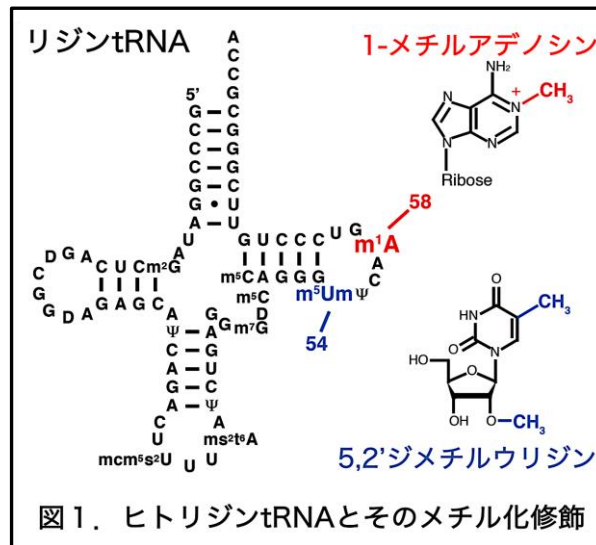
URL：https://doi.org/10.1093/nar/gkab879

研究内容

（背景）

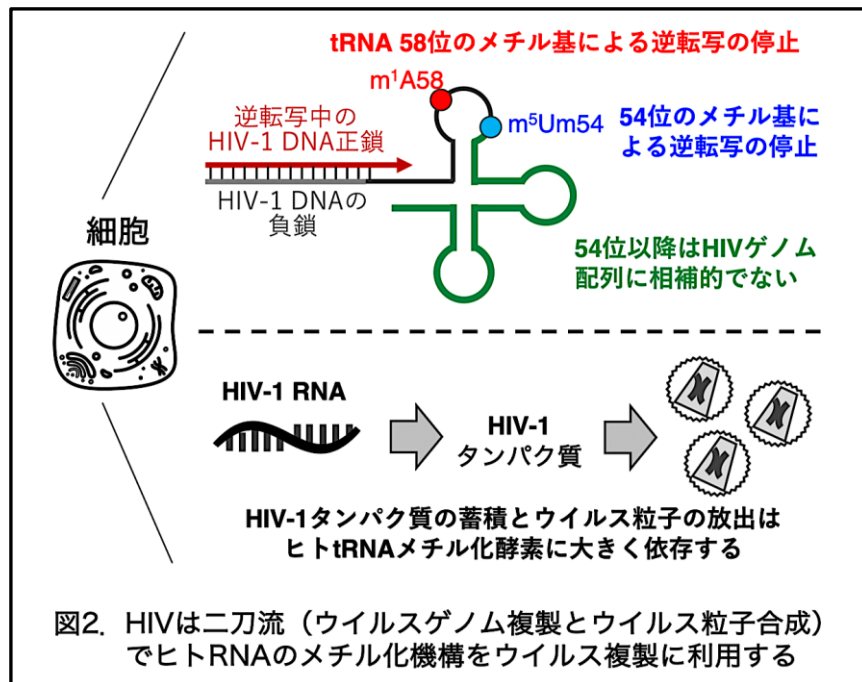
tRNAは、ヒトの遺伝情報（核酸）を物質（タンパク質）に変換する際のアダプター分子です。ヒトのtRNAには約50種類の化学修飾が酵素により施されており、リジンというアミノ酸を運ぶtRNAには58塩基目に1-メチルアデノシンという化学修飾、54塩基目には5, 2'ジメチルウリジンという化学修飾があります【図1】。tRNAの修飾はtRNAが正確に働くために重要な役割を果たしており、その重要性から、tRNAの修飾酵素の破綻により、糖尿病やミトコンドリア病など様々な疾患を引き起こすことが知られています。

HIV-1は、その遺伝情報をRNAゲノムとして保有するウイルスです。HIV-1は宿主細胞に入るとRNAゲノムをDNAへと変換（逆転写）して宿主DNAに挿入し、そこから読み取られるRNAを新しいHIV-1ゲノムとしたり、HIV-1タンパク質を作らせたりします。先行研究により、HIV-1が宿主（ヒト）のリジンtRNAを用いて逆転写を開始することと、リジンtRNAの58塩基目で逆転写が止まることは明らかにされてきました。これらの知見から、リジンtRNAの58塩基目のメチル化修飾が逆転写の停止を引き起こす可能性が40年以上議論されてきましたが、その決着はついていない状況でした。



(研究成果)

細胞の tRNA 58 塩基目のメチル化酵素遺伝子に変異を導入して働きを大幅に低下させ、HIV-1 の逆転写酵素の働きやウイルス合成量を調べた結果、58 塩基目のメチル化は確かに HIV-1 逆転写酵素が適切な位置で停止するために必要であることを証明しました【図2の上側の赤文字】。また、tRNA 54 塩基目のメチル化は、試験管内で逆転写を止めることが知られていましたが、ウイルスにとって重要かは未解明でした。そこで、HIV-1 とその近縁種であるサルやネコのウイルス配列を比較した結果、リジン tRNA との配列相補性が 54 塩基目の手前まで保存されていることを見出し、54 塩基目のメチル化も HIV-1 のゲノム複製に重要である可能性を示しました【図2上側の青文字と緑文字】。さらに、これまで全く予想されていなかった新しいこととして、ヒトの tRNA 58 塩基目のメチル化酵素は、HIV-1 タンパク質の蓄積とウイルス粒子の産生に重要であることを発見しました【図2の下側】。加えて、通常の状態の細胞において、tRNA 58 塩基目のメチル化は、54 塩基目をメチル化する上で重要であることも見出しました。



今後への期待

HIV-1 が引き起こす後天性免疫不全症候群（AIDS）は、現在はその進行と発症をかなり抑えられる病気です。しかし、HIV-1 はヒトの 100 万倍以上の速さで突然変異すると言われています。そのため、HIV-1 のタンパク質を標的とする現在の治療薬では、薬剤耐性化が頻発し、深刻な問題になっています。本研究成果により、宿主（ヒト）tRNA のメチル化を適切に抑えれば、HIV-1 ゲノムがヒトゲノムに入ることを抑えられるだけでなく、HIV-1 ゲノムがヒトゲノムに組み込まれた後も HIV-1 粒子の産生を抑えられることが明らかとなりました。これらの成果より、tRNA の 58 塩基目のメチル化を白血球で抑える化合物を開発すれば、薬剤耐性化が起こりにくい画期的な治療薬になる可能性があります。また、ウイルス配列が保存されていることから、サルやネコのエイズウイルスへの応用も期待できます。

用語解説

※1. トランスファーRNA (tRNA、運搬 RNA) : 遺伝情報と物質 (アミノ酸) をつなぐアダプター分子で、RNA という物質で構成されています。tRNA は、細胞内のタンパク質合成装置であるリボソームの中に入り、遺伝情報の解読と、合成途中のタンパク質へのアミノ酸の受け渡しを担います。

※2. メチル化: 1 個の炭素と 3 個の水素から構成されるメチル基を付与する化学反応。細胞内では、特定の酵素が tRNA の特定の箇所をメチル化します。

お問い合わせ先

<研究に関すること>

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）・助教・中條 岳志（ちゅうじょう たけし）

TEL : 096-373-5051 E-mail : tchujo@kumamoto-u.ac.jp

<報道に関すること>

熊本大学総務部総務課広報戦略室

TEL : 096-342-3269 E-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

科学技術振興機構広報課

TEL : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構戦略研究推進部創発的研究支援事業推進室 浅野 佳那（あさの かな）

TEL : 03-5214-7276 E-mail : souhatsu-inquiry@jst.go.jp