

令和3年5月13日

報道機関 各位

熊本大学

ヒトT細胞白血病ウイルス、エイズウイルスの 新しい持続感染メカニズムを発見

(ポイント)

- レトロウイルス^{*1}の一種であるヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) が、ウイルスの感染維持のため、共にプロウイルス^{*2}のアンチセンス鎖^{*3}にコードされている遺伝子を利用して、いることを明らかにしました。
- 上記の遺伝子 (アンチセンス遺伝子) のRNAは共にポリA鎖^{*4}付加が弱い核に局在し、宿主遺伝子の転写を制御することが判明しました。その結果、HTLV-1のアンチセンス遺伝子は感染細胞の増殖促進、HIVのアンチセンス遺伝子はウイルスの潜伏に寄与していました。
- これらの所見は、HTLV-1およびHIVがアンチセンス遺伝子のRNAの働きによって感染を持続するという共通のメカニズムを持つことを示しており、レトロウイルスの生き残り戦略の解明と新規治療法の開発につながることで期待されます。

(概要説明)

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) とヒト免疫不全ウイルス (HIV) はヒトに病気を引き起こすレトロウイルスであり、前者は成人T細胞白血病 (ATL)、後者は後天性免疫不全症候群 (AIDS: エイズ) の原因ウイルスです。レトロウイルスは、標的細胞への感染時にプロウイルスとして宿主細胞のDNAに組み込まれます (図1)。プロウイルスにはウイルス粒子の形成に必要なタンパク質以外に、感染細胞やウイルスの複製を制御する遺伝子や、アクセサリ遺伝子とよばれる遺伝子などがコードされており、これらの機能が病原性にも関与しています。

熊本大学大学院生命科学研究部の松岡雅雄教授らの研究グループは、HTLV-1およびHIV由来のプロウイルスDNAのアンチセンス鎖にコードされている遺伝子 (アンチセンス遺伝子) が、ウイルスの持続感染に機能する分子機構を解明しました。

HTLV-1、HIVのDNAは、各々 *HTLV-1 bZIP factor (HBZ)*、*antisense protein (ASP)* という遺伝子をアンチセンス鎖に持つことが知られています。本研究グループは、これまでの研究で *HBZ* 遺伝子が *HBZ* タンパク質をコードするだけでなくRNAとしても機能し、宿主遺伝子の発現を攪乱することを見出してきました。しかしながら、*HBZ* RNAが宿主遺伝子の転写を制御する分子メカニズムは明らかになっていませんでした。

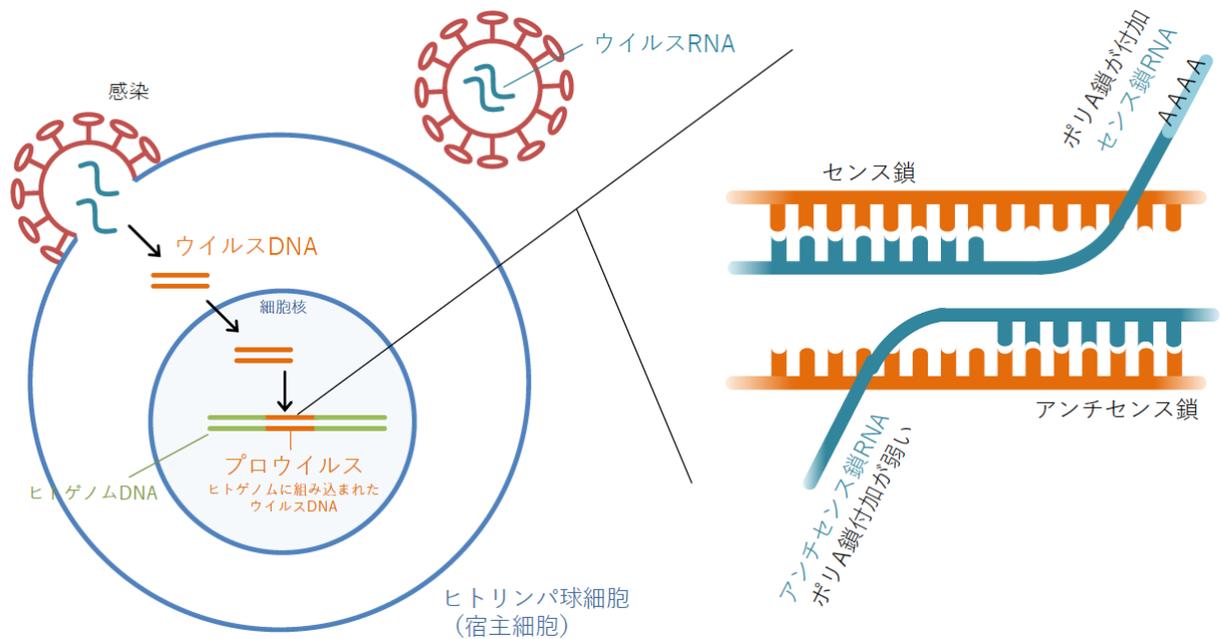


図1 ヒト細胞がウイルスに感染する仕組み

ウイルスに感染すると、ウイルスの持つRNAからウイルスDNAが生成され、ヒトゲノムDNAに組み込まれる。組み込まれたDNAのウイルス由来部分をプロウイルスといい、この領域からウイルス由来のRNAが生成される。センス鎖は新たなウイルスの形成に必要な構造タンパク質やウイルスのゲノムRNAをコードしている。その相補鎖であるアンチセンス鎖にも遺伝子がコードされており、HTLV-1は*HBZ*、HIVは*ASP*と呼ばれている。

[研究の内容]

本研究では、まず*HBZ*の転写産物 (*HBZ* RNA) が、HTLV-1感染細胞では主に細胞核内に局在していることを見出しました(図2)。一方、発現ベクターで*HBZ* RNAを強制発現した細胞では、細胞質に存在していたことから、その局在にポリA鎖付加シグナルおよびプロモーター(転写開始の位置と方向を決定する領域)の配列が関与していると考えました。*HBZ* RNAのポリA鎖付加の程度をHTLV-1感染細胞株と*HBZ*強制発現細胞で比較したところ、感染細胞ではポリA鎖付加が低下していることが判明し、*HBZ*のプロモーターとして機能するプロウイルスの3'末端反復配列(3' long terminal repeat: 3' LTR)の活性が発現ベクターと比較して弱いことがその理由であることを見出しました。つまり、3' LTRの低い転写活性により*HBZ* RNAのポリA鎖付加反応が十分起こらず核内に係留された結果、宿主遺伝子の転写に影響を与えていると考えられます。同様の現象はHIVがコードする*ASP*の転写産物でも認められ(図2)、レトロウイルスに共通した機構であると考えられます。

また、興味深いことに、*HBZ* RNAは感染細胞の増殖を促進することでHTLV-1の感染維持に機能しているのに対し、*ASP* RNAはHIVのウイルス複製を抑制することで潜伏感染に寄与していました。アンチセンス遺伝子のRNAは同様の機序により核内で機能を発揮しますが、各々のウイルスに適した役割を担い感染維持に働いていると考えられます。

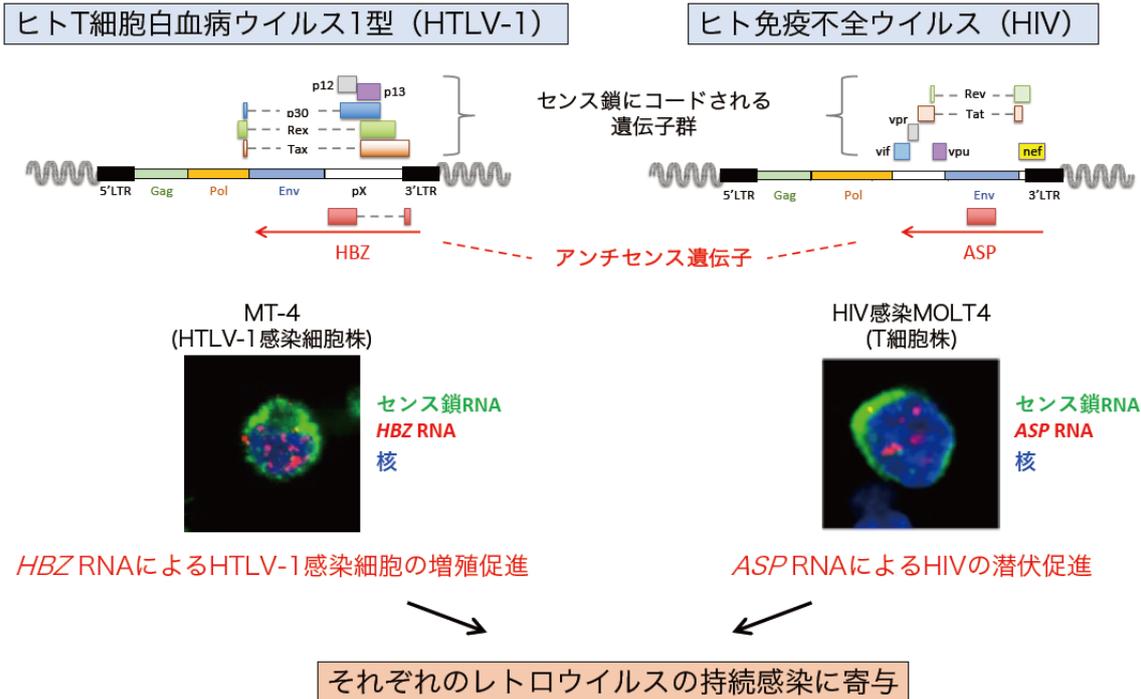


図2 HTLV-1とHIVのプロウイルス構造とアンチセンス遺伝子の局在
HTLV-1とHIVのプロウイルスは各々センス鎖、アンチセンス鎖に遺伝子をコードしている。HTLV-1のアンチセンス遺伝子*HBZ*、HIVのアンチセンス遺伝子*ASP*は共に核内に局在し、前者は感染細胞の増殖、後者はウイルスの潜伏に機能することで、各々の感染持続に寄与している。

本研究成果は米国科学アカデミーが発刊する『米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Science : PNAS)』に令和3年4月20日にオンラインで発表されました。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)」、独立行政法人日本学術振興会から研究資金の助成を受け行われました。

[展開]

本研究での解析結果は、HTLV-1およびHIVが持続感染を維持する機構に迫るものであり、新たな治療標的の同定、分子標的療法の開発につながると期待されます。

[用語解説]

※1 レトロウイルス：RNA ウイルスの一種で、細胞に侵入後、自身の逆転写酵素で RNA から DNA を合成し、宿主細胞の染色体内に組み込まれ感染が成立する。

※2 プロウイルス：宿主細胞のゲノム内に組み込まれたレトロウイルス由来の 2 本鎖 DNA 配列。

※3 アンチセンス鎖：2 本鎖 DNA 配列のうち、ウイルスのゲノム RNA の鋳型となる鎖（センス鎖）の相補鎖をアンチセンス鎖と呼ぶ。

※4 ポリ A 鎖：多くの真核生物 mRNA の 3' 末端に DNA 配列とは関係なく付加されるポリアデニル酸（ポリ A）配列。ポリ A 鎖付加は mRNA の安定性、核外輸送、翻訳の制御などに関与している。

(論文情報)

論文名：Human retroviral antisense mRNAs are retained in the nuclei of infected cells for viral persistence

著者：Ma G^{1,3}, Yasunaga JI^{1,2}, Shimura K¹, Takemoto K¹, Watanabe M², Amano M², Nakata H², Liu B³, Zuo X³, Matsuoka M^{1,2}.

¹Laboratory of Virus Control, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

²Departments of Hematology, Rheumatology and Infectious Disease, Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

³Institute of Pharmaceutical Science, China Pharmaceutical University, Nanjing, China

掲載誌：Proc Natl Acad Sci USA

doi：10.1073/pnas.2014783118.

URL：https://www.pnas.org/content/118/17/e2014783118/

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部
血液・膠原病・感染症内科学講座

担当：准教授 安永純一郎

電話：096-373-5156

e-mail：jyasunag@kumamoto-u.ac.jp