

## 新規 HIV 増殖阻害宿主因子の同定と作用メカニズムの解明

宮崎大学 農学部獣医学科准教授 齊藤 暁、京都大学大学院 生命科学研究科 准教授 吉村 成弘らは、新たなヒト免疫不全ウイルス (HIV) 増殖阻害宿主因子として ZCCHC3 を同定し、その作用メカニズムを解明しました。ZCCHC3 は HIV 増殖サイクルの少なくとも 2つのステップを阻害することでウイルス増殖阻害効果を示すことを明らかにしました。本研究結果は 2024 年 2 月 17 日に「iScience」に掲載されました。

### 【発表のポイント】

- ・ HIV の増殖を阻害する新たな宿主因子 ZCCHC3 を同定した
- ・ ZCCHC3 はウイルス産生に加えて、ウイルス感染価を低下させることを明らかにした
- ・ ZCCHC3 はウイルスの Gag タンパク質、ゲノム RNA の両方と結合することで効果を発揮することを明らかにした

### 【概要】

本研究では、ZCCHC3 が新規の HIV 増殖阻害宿主因子であることを見出しました。ZCCHC3 はウイルス粒子内に取り込まれ、広域なレトロウイルスに対して感染阻害効果を示します。また、その効果は HIV が持つアクセサリータンパク質によって拮抗されません。さらに、さまざまな ZCCHC3 変異体を用いた実験より、抗ウイルス作用に重要なドメインの同定にも成功しました。また、ZCCHC3 はウイルス産生を阻害するだけでなく、ウイルスゲノム RNA をウイルス産生細胞の P-body に連れ込むことで、ウイルス粒子中へのゲノム RNA の取り込みを阻害することがわかりました。

### 【背景】

レトロウイルスに分類される HIV は、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) の原因ウイルスであり、現在では優れた抗ウイルス薬によりその制御が可能になりつつありますが、一度感染すると、体内からウイルスを除去するのが未だに極めて困難です。このような状況で、HIV 増殖を阻害する細胞性タンパク質 (宿主因子) の研究が国内外の研究者によって進められてきました。これまで多数の阻害因子が同定されていますが、HIV は Vpu や Nef などの自分自身のアクセサリータンパク質を用いることで、これら阻害因子に拮抗することが知られています。そこで今回私たちは、アクセサリータンパク質によって拮抗されない宿主因子の同定を目指し、バイオイメージングや近位依存性ビオチン化 (BioID) 法等を用いて解析を進めました。

## 【成果】

その結果、Zn フィンガーモチーフを持つタンパク質である ZCCHC3 (Zinc Finger CCHC Domain-Containing Protein 3) が強力な HIV 増殖阻害宿主因子であることを発見しました。さらに、その作用メカニズムの解明に取り組み、

- i) ZCCHC3 はウイルス粒子内に取り込まれ、HIV のみならず、広域なレトロウイルス (サル免疫不全ウイルスや、マウス白血病ウイルス) などに対して感染阻害効果を示すこと (図 1)
- ii) 阻害効果は HIV が持つアクセサリータンパク質によって拮抗されないこと
- iii) カルボキシル末端に位置する Zn フィンガーモチーフを持つドメインが Gag との相互作用に重要であること
- iv) 中央ドメインがウイルスゲノム RNA に結合し、ゲノムを宿主細胞の P-body に閉じ込めること

を明らかにしました。この作用機序は、既知の HIV 増殖阻害宿主因子のいずれとも異なり、1) ウイルス産生阻害、2) ウイルス感染性低下、の少なくとも 2 つの阻害効果を有することを示しています (図 2)。

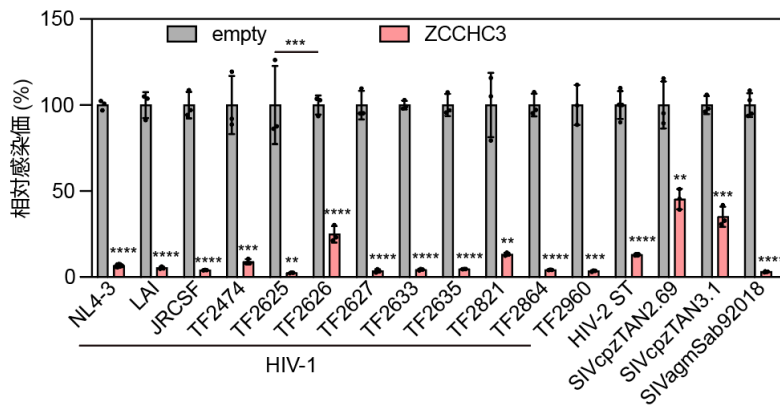


図 1 ZCCHC3 は幅広いウイルスの増殖を阻害する

また ZCCHC3 は、幅広い哺乳類で保存されており、両生類にも類似した遺伝子が存在することから、進化生物学的にも重要な機能を持つことが推測されます。現在、ヒト以外の動物種由来 ZCCHC3 について機能解析を進めるとともに、この抗ウイルス機能を応用した HIV 制御法の開発に取り組んでいます。

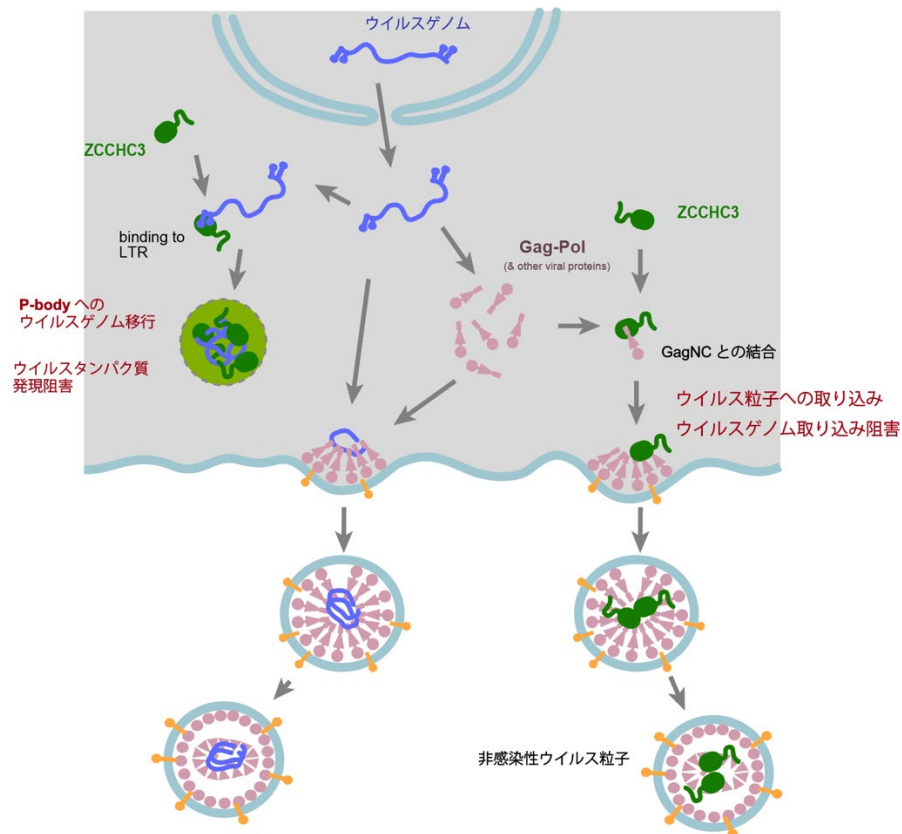


図2 ZCCHC3によるHIV増殖阻害効果の作用モデル

### 【展望】

今回得られたZCCHC3に関する知見を医学界、科学界に還元していきたいと考えています。今後、抗ウイルス作用をさらに高めた改変型ZCCHC3の獲得を目指しており、持続感染ウイルスの排除についても検討していきたいと考えています。さらに、遺伝子治療で汎用されるレンチウイルスベクターはミエロイド系細胞など一部の細胞における感染効率が著しく低いことがわかっていることから、今後、レンチウイルスベクターによる高効率な遺伝子治療法の開発にも貢献していきたいと考えています。

### 【研究資金】

本研究は、齊藤暁准教授、吉村成弘准教授らに対する日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業（22fk0410047、23fk0410056、23fk0410058）、AMED新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）（20wm0325009）、AMED地球規模保健課題解決推進のための研究事業（日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募）（21jk0210039）などの支援の下で実施されました。

【論文情報】

雑誌名：「*iScience*」誌

論文タイトル：Host ZCCHC3 blocks HIV-1 infection and production through a dual mechanism

著者：Binbin Yi, Yuri L Tanaka, Daphne Cornish, Hidetaka Kosako, Erika P Butlertanaka, Prabuddha Sengupta, Jennifer Lippincott-Schwartz, Judd F. Hultquist, Akatsuki Saito\*, and Shige H. Yoshimura\*

DOI: 10.1016/j.isci.2024.109107

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004224003286>