

宿主が HIV-1 感染を抑制する新たなメカニズムの解明

—N4BP1 による RNA 分解とその調節がウイルス再活性化を調節する—

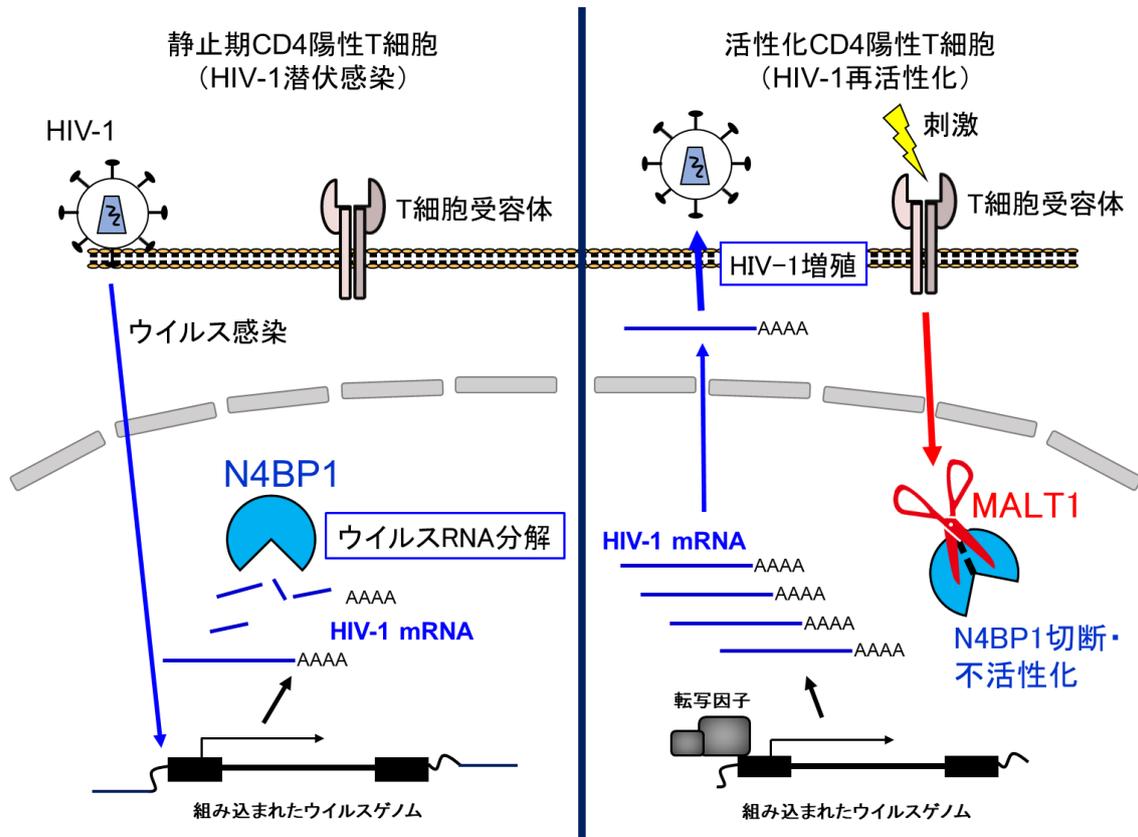
概要

京都大学大学院医学研究科 竹内理 教授らの研究グループは、エイズ発症の原因となるヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) ^{(*)1} の感染を抑制する新たな宿主タンパク質として N4BP1 ^{(*)2} を同定し、その分子メカニズムを明らかにしました。

HIV-1 は宿主細胞に侵入後、組み込まれたウイルスゲノム DNA からウイルス mRNA を転写し、新たなウイルス粒子を産生、感染を拡大します。宿主には、HIV-1 感染を抑制する免疫機構が存在しますが、これまでウイルス mRNA を標的とした防御機構は分かっていませんでした。

本研究では、HIV-1 感染を抑制する新たな宿主因子として N4BP1 を同定しました。N4BP1 は CD4 陽性 T 細胞など HIV-1 感染標的細胞で、ウイルス mRNA と結合し、これを分解することで、HIV-1 感染を抑制しました。しかし、活性化 CD4 陽性 T 細胞では N4BP1 が宿主タンパク質分解酵素 MALT1 ^{(*)3} により分解され、その機能を失うことが明らかとなりました。また、HIV-1 潜伏感染細胞においては、MALT1 で N4BP1 が分解されることが、HIV-1 の再活性化に寄与することが分かりました。本研究は、今後の抗 HIV-1 ウイルス療法の進展や、潜伏感染細胞の根絶療法の開発へと発展することが期待されます。

本研究成果は、日本時間 2019 年 5 月 28 日に英国科学雑誌「Nature Microbiology」のオンライン速報版に掲載されました。



図：N4BP1 による HIV-1 mRNA 分解とその制御モデル

1. 背景

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、免疫細胞である CD4 陽性 T 細胞やマクロファージに感染し、細胞中で増殖します。産生された新たな HIV-1 は、次の CD4 陽性 T 細胞やマクロファージに感染、これらの細胞を破壊することで、免疫細胞の減少や機能不全を引き起こします。その結果、感染患者が感染症にかかり易くなり、後天性免疫不全症候群 (AIDS、エイズ) を発症します。

HIV-1 はレトロウイルス科に属するウイルスで、感染標的細胞に侵入すると、ウイルスの一本鎖 RNA ゲノムを鋳型に逆転写反応により二本鎖 DNA を合成し、これが核へ移行、宿主の染色体へ組み込まれます。組み込まれたウイルス DNA は宿主の遺伝子転写機構によりウイルスメッセンジャー RNA (mRNA) が転写され、ウイルスタンパク質へと翻訳されます。Gag タンパク質などウイルスタンパク質が集合し、ウイルス RNA と結合、ウイルス粒子が組み立てられ、細胞外へ遊離されることで、新たな HIV-1 ウイルスが誕生し、次の標的細胞へ感染します。

近年の抗ウイルス療法の発展により、ほとんどのエイズ症例で HIV-1 の増殖を抑制することが可能となりましたが、体内に潜伏感染している HIV-1 を完全に排除することは出来ず、治療を中断するとすぐにウイルスが再活性化し増殖することが分かっています。現在、HIV-1 潜伏感染細胞 (リザーバー) をどのように排除し、エイズを根治に導く方法の開発に向けてさまざまな研究が進められています。

ヒト細胞は、HIV-1 感染を抑制する様々な防御因子を有していることが知られています。例えば、ヒト APOBEC3 タンパク質は、逆転写により合成されたウイルス DNA を加え、ウイルスの増殖を阻害します。また、ヒトテザリンタンパク質は、ウイルスの細胞からの遊離を阻害します。しかし、これらの宿主防御因子は、ウイルスタンパク質により抑制され、HIV-1 と宿主免疫系のせめぎあいが行われています。

これまで明らかとなっている宿主防御因子は、HIV-1 感染の初期のステップや、ウイルス遊離を抑制するのがほとんどです。しかし、ウイルス mRNA が作られ、様々なウイルスタンパク質や粒子産生の中心をなすことから、本研究では、RNA に結合し HIV-1 感染を抑制する新たな宿主因子の同定を目的として研究を行いました。

2. 研究手法・成果

まず、RNA を介して HIV-1 感染を抑制する新たな宿主因子を探索する目的で、その構造から RNA と結合することが予想される 62 種類のタンパク質 (RNA 結合タンパク質: RBP) を、HIV-1 を発現する DNA と共に導入し、HIV-1 産生量を比較しました。多くの RBP の強制発現は、HIV-1 産生に影響を与えませんでした。その中で N4BP1 というタンパク質を発現させることで、ウイルス増殖が 20 分の 1 以下に抑制されることを見出しました。N4BP1 の発現は、様々な種類の HIV-1 株を抑制することができ、また、T 細胞株やヒトマクロファージにおいて N4BP1 を欠損させることにより、HIV-1 感染に対し有意に易感染性となることが分かりました。つまり、N4BP1 は新たな HIV-1 抑制宿主因子として機能しています。

N4BP1 は、RNA 分解酵素として機能する領域を持ち、核内に存在するタンパク質です。実際に、HIV-1 RNA に結合し、これを分解する活性を持つこと、RNA 分解酵素活性を持たない変異 N4BP1 が HIV-1 を抑制しないことを見出しました。また、N4BP1 はインフルエンザウイルスなどの感染を抑制することは出来ず、宿主の I 型インターフェロン産生にも変化を与えないことから、N4BP1 は HIV-1 mRNA を直接認識し分解することで、ウイルス増殖を抑えていると考えられました。

これまでに明らかとなっている宿主 HIV-1 防御因子の多くは、HIV-1 タンパク質により抑制されていることが知られています。これに対し、N4BP1 は HIV-1 タンパク質による抑制は認められませんでした。しかし、T 細胞を T 細胞受容体や phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) などの刺激で活性化すると、N4BP1 タンパク質が切断を受け、HIV-1 抑制能を失うことが分かりました。この切断は、T 細胞受容体刺激で活性化するタンパク質分解酵素 MALT1 により行われます。MALT1 は、ヒト N4BP1 タンパク質を 509 番目のアルギニン残

基の後ろで切断することが分かり、このアルギニンをアラニンに置換した変異体は、MALT1 によっても切断されないことが分かりました。

HIV-1 潜伏感染細胞は、T 細胞受容体刺激などにより再活性化することが知られています。これまで、HIV-1 再活性化には、NF- κ B など転写因子の活性化による HIV-1 mRNA の転写制御が関わることが知られていましたが、N4BP1 による HIV-1 RNA 分解も関与する可能性を考え研究を行いました。まず、JNLGFP 細胞を始めとした HIV-1 潜伏感染細胞株を PMA 刺激し、再活性化させた場合に、MALT1 による N4BP1 分解が起こる事を見出しました。さらに、MALT1 により分解されない変異 N4BP1 は、HIV-1 潜伏感染細胞の PMA 刺激による再活性化を抑制することから、MALT1 による N4BP1 分解は、HIV-1 潜伏感染細胞の再活性化に寄与することが明らかとなりました (図)。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、HIV-1 RNA を標的とした新たな宿主抑制因子として N4BP1 を同定しました。また、MALT1 による N4BP1 の分解が、HIV-1 潜伏感染細胞の再活性化に寄与することを明らかにしました。N4BP1 の役割を検討することで、HIV-1 感染やその潜伏感染、再活性化機構のさらなる病態解明に発展することが期待されます。また、MALT1 や N4BP1 の機能を調節することで、例えば HIV-1 潜伏感染細胞を再活性化させ抗ウイルス治療に対し効果を示すように制御するショック & キル療法など、新たなエイズの治療につながるものが期待されます。

本研究では、HIV-1 制御に焦点を当てて N4BP1 の機能を検討しました。N4BP1 を切断する MALT1 は T 細胞活性化に重要なシグナル分子であり、この標的となる N4BP1 も免疫細胞自身の制御にも関わる可能性も考えられます。今後、N4BP1 の機能に関しても新たな視点から取り組んでいく予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤 (S) 18H05278 (研究開発代表者: 竹内 理) および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) エイズ対策実用化研究事業「HIV 感染制御の網羅的解析による潜伏機序の解明とその治癒戦略策定」18fk0410014h0001 (研究開発代表者: 小柳 義夫、研究開発分担者: 竹内 理) の一環で行われました。

本研究は、京都大学ウイルス・再生医科学研究所、東京大学、横浜市立大学、大阪大学、Ulm 大学と共同で行ったものです。

<研究者のコメント>

本研究では、ヒト細胞が HIV-1 感染を抑制する新たな機構を発見することが出来ました。HIV-1 の設計図である RNA を分解してしまうことで感染を抑える N4BP1 を用いた機構は、これまでにないユニークなものだと考えています。RNA はヒト細胞にも存在しその機能を調節するためにも重要であり、RNA 分解のメカニズムがウイルス、宿主をどのように制御しているのか更なる研究で明らかにしていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation

著者：Daichi Yamasoba, Kei Sato, Takuya Ichinose, Tomoko Imamura, Lennart Koepke, Simone Joas, Elisabeth Reith, Dominik Hotter, Naoko Misawa, Kotaro Akaki, Takuya Uehata, Takashi Mino, Sho Miyamoto, Takeshi Noda, Akio Yamashita, Daron M. Standley, Frank Kirchhoff, Daniel Sauter, Yoshio Koyanagi, Osamu Takeuchi

掲載誌： *Nature Microbiology*

<用語解説>

***1 HIV-1**：レトロウイルスの一種であり、CD4 陽性 T 細胞やマクロファージに感染し、これらの細胞を破壊して後天性免疫不全症候群(エイズ) を引き起こす。

***2 N4BP1**：RNA を分解する酵素活性を持ち、HIV-1 mRNA に結合し、これを分解することで、ウイルス感染を抑制している。

***3 MALT1**：T 細胞受容体シグナルや、PMA 刺激に対し活性化、N4BP1 を切断するタンパク質分解酵素として機能する。T 細胞シグナル伝達において、NF- κ B など転写因子の活性化にも重要である。