

2021 年 5 月 25 日

報道機関 各位

学校法人 千葉工業大学

国立大学法人 東京医科歯科大学

分野： 生命科学・医学系 キーワード： HIV-1, 構造生物学

HIV-1 ゲノム RNA の運命を決めている RNA 構造の解明

研究成果のポイント

- ・ HIV-1 の 5'末端における G の残基数がゲノム RNA 構造に与える影響を解明
- ・ 翻訳や逆転写反応に与える影響を解析するための基礎を提供
- ・ HIV-1 に対する新しい創薬のターゲットを提供

概要

千葉工業大学大学院先進工学研究科の河合剛太教授と東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の増田貴夫准教授は、これまでの研究で、HIV-1 のゲノム RNA が感染細胞内で転写合成される際に、その 5'末端の構造が 3 種類あること、およびそれらの細胞内およびウイルス粒子内局在が異なり、また、逆転写反応の効率なども異なっていることを世界で初めて見出していました (Masuda et al., *Sci. Rep.* **5**, 17680, 2015)。その後、米国のグループがこの現象に興味を持ち、5'-UTR^{※1} の立体構造解析を行い、2020 年にその成果を報告していますが (Brown et al., *Science* **368**, 413-417, 2020)、今回、河合教授と千葉工業大学大学院生の大林カミーユ美智子さんおよび篠原陽子さん (当時) は、増田准教授との共同研究として、機能の違いに重要な部位に絞り込んだモデル RNA を設計し、それを用いて構造の安定性および立体構造を解析することによって、**5'末端のわずかな違いが RNA の構造と機能にどのように影響するのかを明らかにしました**。本研究で得られた成果によって、今後の HIV-1 の生活環に関する研究が加速するだけでなく、エイズに対する新しい創薬のための材料を提供することが可能となります。

本研究成果は、英国科学雑誌「Scientific Reports」に 5 月 25 日 18 時 (日本時間) に公開されます。

研究の背景

後天性免疫不全症候群（エイズ）は、有効な治療法が開発され続けているものの完治には至っておらず、依然として生命を脅かす危険な感染症です。したがって、その原因ウイルスである HIV-1 をより効果的に抑え込む医薬品の開発は依然として重要であり、このためにはウイルスの生活環についてより詳しい知識が必要となります。河合教授と増田准教授のグループは、HIV-1 ゲノム RNA の 5'末端のわずかな構造の違いに着目し、そのわずかな構造の違いが機能の大きな違いに関係していることを突き止め（図 1）、そのメカニズムの研究を進めてきました。

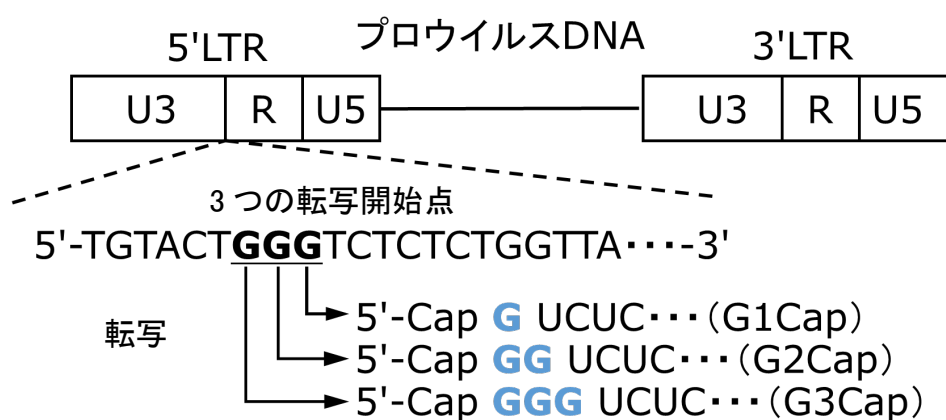


図 1. HIV-1 のプロウイルスには 3 つの転写開始点があり、それぞれから RNA が合成される。これまでの研究から、これらの RNA の運命がそれぞれ異なっていることを明らかにしている。

本研究の成果

河合教授と増田准教授のグループは、千葉工大の大学院生と共に HIV-1 ゲノム RNA の 5'-UTR の構造特性の解析を粘り強く進め、数年の研究を経て、5'末端に G が一つの場合と、二つ以上の場合で、構造の安定性が大きく異なり、このことがゲノム RNA の運命を分けていることを突き止めました。また、5'末端に G が一つの場合には 5'-UTR の一部分で安定な構造が形成されること、およびその立体構造を NMR 法^{※2}によって決定しました（図 2）。これまで HIV-1 に対する創薬はタンパク質を対象として行われてきましたが、**この機能的に重要な RNA の立体構造は、新しい創薬のターゲットとなると期待されています。**

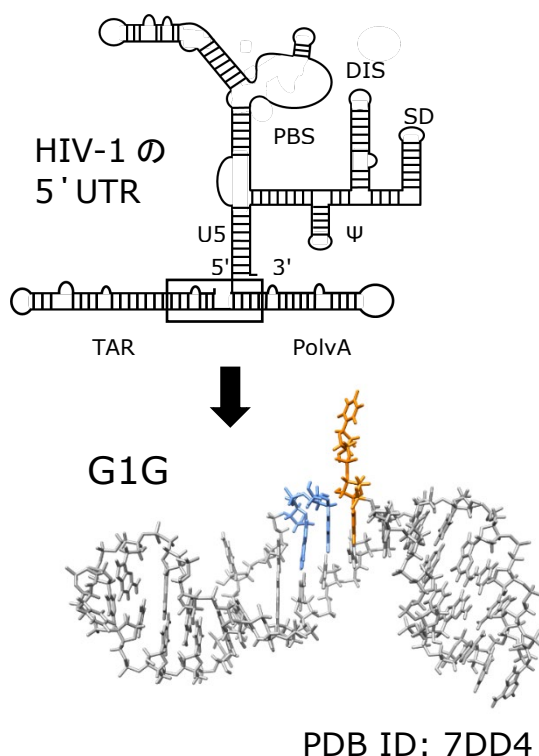
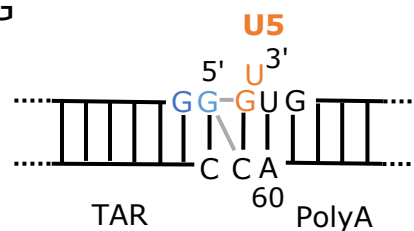
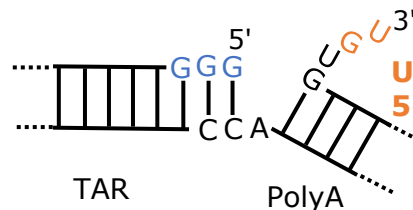


図2. 3つのモデルRNA (G1G, G2G および G3G) を設計し、解析を行った。G1G は安定な構造を形成するが、G2G と G3G では、PolyA 側のステムが不安定化されており、これが RNA の運命に関係していることが分かった。

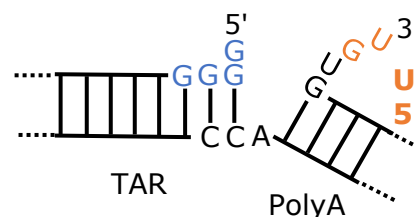
G1G



G2G



G3G



本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究によって得られた **G1G（5'末端に G が一つの場合）の立体構造は、生体内に潜む HIV-1 の増殖を制御する新規の創薬ターゲット**であり、また、近年急速に進展している RNA ターゲット創薬^{※3}の実証の場としても重要です。現在流行しているコロナウイルスを含め、多くの感染症の原因ウイルスが RNA ゲノムを有しており、本研究によって機能をもつ RNA の立体構造をターゲットとする新たなエイズ治療薬が開発できれば、今後さまざまな感染症に応用できる技術を提供することができると期待されています。

特記事項

本研究成果は、英国科学雑誌「Scientific Reports」に5月25日18時（日本時間）に公開されます。

タイトル Influence of the 5'-terminal sequences on the 5'-UTR structure of HIV-1 genomic RNA

著者名 Camille Michiko Obayashi¹, Yoko Shinohara², Takao Masuda³ and Gota Kawai^{1,2}

所属

1. 千葉工業大学 大学院先進工学研究科 生命科学専攻
2. 千葉工業大学 大学院工学研究科 生命環境科学専攻
3. 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 医歯学系専攻

なお、本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業「HIV 多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明」研究班（研究代表者:東京医科歯科大学 増田貴夫 准教授）の一環として行われました。

用語解説

※1 5'-UTR

成熟 mRNA のコーディング領域の上流に存在するタンパク質に翻訳されない領域。

※2 NMR 法

原子核と磁場との共鳴現象を利用して、分子の構造などの情報を得る分析手法。病院にある MRI と原理は同じ。

※3 RNA ターゲット創薬

細胞内の RNA をターゲットとして創薬を行う方法。従来のターゲットはタンパク質であったが、これを RNA とすることによって、創薬の可能性を各段に広げる手法として注目されており、国内外で開発が進められている。

本件に関する問い合わせ先

千葉工業大学 大学院先進工学研究科

教授 河合 剛太（かわい ごうた）

TEL : 047-478-0425 FAX: 047-478-0425

E-mail : gota.kawai"AT"p.chibakoudai.jp

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

准教授 増田 貴夫（ますだ たかお）

TEL : 03-5803-5799 FAX: 03-5803-0235

E-mail : tmasu.impt"AT"tmd.ac.jp

プレスリリースに関する問い合わせ先

千葉工業大学 入試広報部

大橋慶子（おおはし けいこ）

TEL : 047-478-0222

Email : ohhashi.keiko"AT"it-chiba.ac.jp

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL : 03-5803-5833 FAX : 03-5803-0272

E-mail : kouhou.adm"AT"tmd.ac.jp

※E-mail は上記アドレス"AT"の部分を@に変えてください。