

## ★ 杉田 征彦 特定助教

Yukihiko SUGITA (Assistant Professor)

専門領域: ウイルス学 (Virology)

受入部局: ウイルス・再生医科学研究所 (Institute for Frontier Life and Medical Sciences)

直前所属: 大阪大学 蛋白質研究所 (Institute for Protein Research, Osaka University)



### RNA ウイルスの構造学

ウイルスは、主に蛋白質と核酸が複雑に相互作用して形成される超分子複合体です。RNA ゲノムをもつウイルスには、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、狂犬病ウイルスなど、ヒトに対して高い病原性を示すウイルスが多数含まれています。多くのウイルスが堅牢なウイルス殻を持つのに対し、RNA ウイルスは脂質膜に包まれた柔らかく壊れやすい構造を持っています。そのため、RNA ウイルス粒子の詳細な構造を捉えることは非常に難しく、ウイルス粒子がどのように形成されるのかはよく判っていません。しかし、近年の構造解析技術の発展により、ウイルスを含めて今まで解析が難しかった生体分子の構造が次々に明らかになっています。本研究では、ウイルス学および構造生物学を組み合わせ、RNA ウイルス粒子の形成機構を明らかにすることを目指しています。

### Structural studies on RNA virus

Virus is a supermolecular complex consisting of proteins, nucleic acid, and sometimes lipids. There are many highly pathogenic human RNA viruses such as influenza, Ebola, measles, and rabies virus. Unlike many other viruses with a rigid viral shell, RNA virus with viral envelopes has flexible and fragile structures. Therefore, it has been difficult to clarify the detailed structure of the RNA viruses, and the assembly of the RNA viruses remain largely unknown. However, recent technological developments in structural biology has been enabling to clarify the structures of difficult biomolecular targets including viruses. By combining the methods in virology and structural biology, I aim to reveal how RNA viruses assemble.

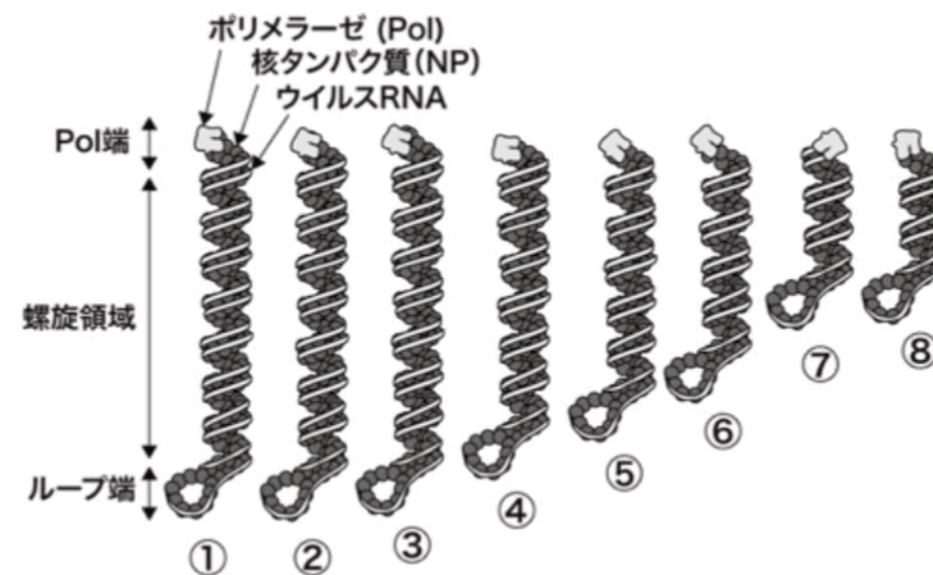


図 インフルエンザウイルス RNP の模式図

### インフルエンザウイルスのリボ核タンパク質複合体

インフルエンザウイルスのゲノム RNA は 8 本に分節化しており、各分節が核タンパク質 (NP) 多量体および 1 分子の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体 (Pol) と結合してリボ核タンパク質複合体 (RNP) を形成する。ゲノム RNA の 3' および 5' 末端は相補配列を有し、部分的に二本鎖を形成する。この RNA 末端に Pol が結合し、RNP は Pol 端、螺旋領域、ループ端からなる二重螺旋構造を形成する (図)。ゲノム RNA を宿主細胞の分解酵素から保護するほか、転写・複製の最小機能単位として働くなど、RNP はウイルス増殖において重要な機能を担う。しかし、インフルエンザウイルスのリボ核タンパク質複合体は、右巻きと左巻き螺旋の矛盾した構造が同時に報告されて以来どちらが正しい構造なのか明らかになっていない (Aranz et al., Science, 2012; Moeller et al., Science, 2012)。さらに、これまでに低分解能の構造しか報告がなく、複合体内の分子間相互作用機構は不明である。このように、インフルエンザウイルス RNP の詳細な構造はほとんど分かっていない。本研究では、インフルエンザウイルスの RNP 構造を解析し、RNP 形成機構を原子レベルで解明することを目的とする。

### ウイルス分子の構造解析

数年前までは、ウイルス RNP のように柔軟で巨大な超分子複合体の構造解析は技術的に非常に困難であり、その詳細な構造は大きな謎だった。近年、クライオ電子顕微鏡法および単粒子画像解析法が飛躍的な発展を遂げ、柔軟で不均一な生体分子の構造解析が可能になりつつある。その結果、クライオ電子顕微鏡法は、X 線結晶構造解析法、NMR 法と並んで構造生物学の基盤技術となった。2017 年には本手法の開発に貢献した 3 名の研究者にノーベル化学賞が授与されている。現時点ではクライオ電子顕微鏡法が RNP の高分解能構造を解明するための唯一の手段であると言える。しかし、いまだ麻疹ウイルス (Gutsche et al., Science, 2015)、エボラウイルス (Sugita et al., Nature, 2018) およびハンタウイルス (Arragain et al., eLife, 2019) と、マイナス鎖 RNA ウイルスのうち 3 種についてしかアミノ酸側鎖が可視化されるレベルでの RNP 螺旋構造の報告がない。インフルエンザウイルスの RNP 構造を詳細に、インフルエンザウイルスの転写・複製や形態形成機構の構造基盤を明らかにするだけでなく、マイナス鎖 RNA ウイルスの系統進化を明らかにするのに重要である。本研究では、試料調製の工夫と最先端のクライオ電子顕微鏡および画像解析法を駆使することで、インフルエンザウイルス RNP の原子構造を明らかにすることを目指す。