

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

| | | | | | |
|--|---------|---|-----------|---------|---------------|
| 研究テーマ (和文) AB | | ウイルス感染細胞においてウイルスタンパク質が優先的に翻訳される機構の構造基盤 | | | |
| 研究テーマ (欧文) AZ | | Structural basis for preferential viral translation in virus-infected cells | | | |
| 研究氏 代 表 名 者 | カタカナ CC | 姓) マツウラ | 名) ヨシユキ | 研究期間 B | 2015 ~ 2016 年 |
| | 漢字 CB | 松浦 | 能行 | 報告年度 YR | 2016 年 |
| | ローマ字 CZ | Matsuura | Yoshiyuki | 研究機関名 | 名古屋大学 |
| 研究代表者 CD 所属機関・職名 | | 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 | | | |
| 概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。) | | | | | |
| <p>一般に、ウイルスは翻訳のために必要なマシーナリー（リボソームなど）を自前で持たないため、ウイルス増殖のために必要なウイルスタンパク質の合成は、宿主の翻訳マシーナリーに完全に依存している。ウイルス感染時に、多くのウイルスに共通してみられる現象として、「ウイルス mRNA の優先的翻訳」というものがある。これは、ウイルス感染細胞において、宿主 mRNA の翻訳が急速に抑制されると同時に、ウイルス mRNA が盛んに翻訳されるようになるという現象である。かくしてウイルスは、宿主の生体防御機構発動を抑制し、効率よく速やかに増殖することができる。本研究では、数あるウイルスの中でも、創薬ターゲットとして特に重要な A 型インフルエンザウイルスを研究対象とした。先行研究により、A 型インフルエンザウイルス感染細胞において、ウイルス mRNA の優先的翻訳機構の鍵を握るのはインフルエンザウイルス由来の NS1 (non-structural protein 1) であるとの知見が報告されていた。NS1 による翻訳制御の分子基盤としては、NS1 と宿主の翻訳開始因子群との相互作用が重要であると先行研究で報告されていた。そこで本研究では、A 型インフルエンザウイルスの NS1 と宿主の翻訳開始因子群との相互作用の構造基盤を、複合体の X 線結晶解析によって解き明かし、これらの相互作用をブロックしウイルス増殖を阻害する新規抗ウイルス薬を開発する道を開くことを当初の目的とした。結晶化のために、A 型インフルエンザウイルスの NS1 やヒトの翻訳開始因子群を組換えタンパク質として大量発現し精製する系を立ち上げた。しかし、NS1 による翻訳制御機構の鍵を握る相互作用として先行研究で報告されていた NS1 と eIF4GI の結合や、NS1 と PABP1 の結合を、精製したタンパク質を用いた生化学実験によって再現することができず、当初目的としたタンパク質複合体の結晶化と構造解析には至らなかった。この結果は、インフルエンザウイルスの NS1 による翻訳制御の分子機構を再考する必要性を示唆している。</p> | | | | | |
| キーワード FA | 構造生物学 | インフルエンザ | NS1 | 翻訳制御 | |

(以下は記入しないでください。)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA | | | | | 研究課題番号 AA | | | | | | | | | |
| 研究機関番号 AC | | | | | シート番号 | | | | | | | | | |

| 発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。） | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|---|-------------------|--|--|--|--|--------------------|--|
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 雑誌 | 論文標題 ^{GB} | | | | | | | | |
| | 著者名 ^{GA} | | 雑誌名 ^{GC} | | | | | | |
| | ページ ^{GF} | ～ | 発行年 ^{GE} | | | | | 巻号 ^{GD} | |
| 図書 | 著者名 ^{HA} | | | | | | | | |
| | 書名 ^{HC} | | | | | | | | |
| | 出版者 ^{HB} | | 発行年 ^{HD} | | | | | 総ページ ^{HE} | |
| 図書 | 著者名 ^{HA} | | | | | | | | |
| | 書名 ^{HC} | | | | | | | | |
| | 出版者 ^{HB} | | 発行年 ^{HD} | | | | | 総ページ ^{HE} | |

欧文概要 EZ

Viruses fully rely on the translation machinery of their host cells to produce proteins that are required for viral replication. In cells infected by influenza A virus, production of host cell proteins declines rapidly, while at the same time viral proteins are efficiently produced throughout infection. Previous studies suggested that the interactions between influenza NS1 protein and translation initiation factors (such as eIF4GI) are important for the preferential translation of viral mRNAs. To elucidate the structural basis for the molecular mechanism underlying NS1-mediated preferential translation of influenza viral mRNAs, we aimed at determining the structures of protein complexes made between the NS1 protein and translation initiation factors using X-ray crystallography. However, despite extensive efforts, we have been unable to reconstitute the NS1-eIF4GI complex and NS1-PABP1 complex using purified recombinant proteins *in vitro*. Consequently, we have been unable to crystallize and determine the structures of the protein complexes that have been proposed to be important in the preferential translation of viral mRNAs. Our results indicate that the molecular mechanism whereby influenza NS1 protein acts as a translational activator needs to be re-evaluated.