

30P-am437

A 型インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ PB2 の病原性関与ドメインの構造と機能の解析

○越後 典子¹, 木瀬 大輔¹, 吉田 浩子¹, 堀田 貴大¹, 村崎 佳美¹, 西村 明恵¹, 宇都宮 敬子², 津下 英明², 葛原 隆¹(¹徳島文理大薬生化学,²徳島文理大健康科学研)

A 型インフルエンザウイルスは、(-)鎖 RNA をゲノムとして持ち、RNA 依存 RNA ポリメラーゼによりウイルスゲノムを転写・複製している。RNA ポリメラーゼは PA, PB1, PB2 の 3 つのサブユニットから成り、PA はプロテアーゼ活性およびエンドヌクレアーゼ活性、PB1 は RNA 合成活性、PB2 は宿主 mRNA からの Cap 構造の切り取りや RNA プライマーとの結合、といったそれぞれ別の役割を担っている。RNA ポリメラーゼは、表面抗原であるノイラミニダーゼなどと比較して変異しにくく、インフルエンザ治療薬のターゲットとして非常に重要である。

私たちは PB2 の C 末側の部分構造 (587-759 アミノ酸残基) を X 線結晶構造解析により明らかにした。PB2 の 627 番目のアミノ酸残基は、病原性の強弱・感染の種と関連があり、グルタミン酸の場合は弱毒性、リジンの場合は強毒性である。結晶構造解析より、このアミノ酸残基を含む領域に塩基性のくぼみ、及び「 ϕ 」字型のループとヘリックスが存在することがわかった。627 番目のアミノ酸残基がリジン (627K) の場合、このくぼみは塩基性を示すが、グルタミン酸 (627E) に変えると塩基性から中性に変化する。この塩基性のくぼみが RNA などの酸性分子との結合に寄与している可能性が高い。そこで表面プラズモン共鳴解析により、PB2 627K および 627E と RNA との親和性を検討し、解離定数 (Kd) を測定した。vRNA に対する解離定数はそれぞれ PB2 627K は 3.2 μ M、PB2 627E は 8.9 μ M であり、627K が 627E の約 3 倍、RNA との親和性が高いことがわかった。すなわち、RNA との結合力の差が増殖力、さらに病原性に関与している可能性を示した。

今後は PB2 の部分構造を用いて、RNA ポリメラーゼの活性を阻害する化合物を探索し、新規治療薬の開発につなげていきたいと考えている。