

27C-pm12S

RNA 干渉に関わる因子である Dicer はアデノウイルスに対する防御機構として機能する

○町谷 充洋¹, 櫻井 文教¹, 若林 圭作¹, 立花 雅史¹, 水口 裕之^{1,2,3} (¹阪大院薬, ²医薬基盤研, ³阪大 MEI セ)

【目的】RNA 干渉は、植物や昆虫などではウイルス感染に対する防御機構として機能するが、哺乳類では防御機構として機能するか明らかになっていない。むしろ一部のウイルスは、ウイルス由来 miRNA を発現し、宿主やウイルス遺伝子の発現を抑制して感染を制御している。一方でアデノウイルス(Ad)は、約 160 塩基長の非コード RNA である VA-RNA を発現する。VA-RNA は PKR を阻害することで感染・増殖を促進させるが、近年、VA-RNA が宿主 miRNA と同様の機構で Dicer にプロセシングされてウイルス由来 miRNA (mivaRNA)を産生することが報告された。しかし、VA-RNA のプロセシングによる mivaRNA の産生が Ad 感染にどのように影響しているか明らかとなっていない。そこで本研究では、Dicer による VA-RNA のプロセシングが Ad 感染に及ぼす影響について検討した。

【方法】Dicer をノックダウンした細胞に VA-RNA 発現プラスミドを導入し、VA-RNA および mivaRNA コピー数を解析した。さらに Dicer ノックダウン細胞に野生型 Ad を作用させたのち、細胞内 Ad ゲノム量を測定することで、その増殖を評価した。また、VA-RNA 発現プラスミドもしくは化学合成した mivaRNA を導入した細胞に、VA-RNA 欠損 Ad を作用させ、その増殖を検討した。

【結果】Dicer をノックダウンしたところ、VA-RNA コピー数の増加、および mivaRNA コピー数の顕著な減少が見られた。さらに、野生型 Ad の増殖も約 5 倍促進された。また、全長の VA-RNA が VA-RNA 欠損 Ad の増殖を有意に促進したのに対し、mivaRNA は VA-RNA 欠損 Ad の増殖を促進しなかった。従って、Dicer は Ad 増殖に重要な VA-RNA をプロセシングすることで Ad の増殖を抑制しており、即ち Ad 感染に対する防御機構として機能することが示された。