

アデノウイルスがコードするマイクロ RNA のウイルス増殖促進機構の解明

○若林 圭作¹, 町谷 充洋^{1,2}, 立花 雅史¹, 櫻井 文教¹, 水口 裕之^{1,3,4,5} (¹阪大院薬, ²京大ウイルス研, ³医薬健栄研, ⁴阪大 MEI セ, ⁵阪大院医)

【目的】アデノウイルス (Ad) は感染後、ウイルス増殖に必須の非コード小分子 RNA (VA-RNA I, II) を発現する。近年、VA-RNA I および VA-RNA II が宿主の miRNA と同様の機構で VA-RNA 由来 miRNA (mivaRNAI, II) へと成熟化されることが明らかとなった。しかし、mivaRNA の Ad 感染・増殖における機能は明らかとなっていない。そこで本研究では、mivaRNA が Ad の感染・増殖に与える影響を解析した。

【方法・結果】化学合成した mivaRNAI 及び mivaRNAII を導入した細胞に Ad を感染させたところ、mivaRNAI は Ad 増殖を促進しなかったが、mivaRNAII は Ad の増殖を2倍以上促進した。そこで mivaRNAII の Ad 増殖促進機構を明らかにするため、*in silico* 解析等を用いて mivaRNAII の標的遺伝子の同定を試みた。その結果、mivaRNAII 標的遺伝子を数種同定することに成功した。さらに、それら標的遺伝子をノックダウンした細胞に Ad を感染させたところ、遺伝子 A のノックダウンにより Ad の増殖が有意に促進された。遺伝子 A は転写因子 AP-1 の構成タンパクである c-Jun の分解に関与することから、遺伝子 A ノックダウン細胞における c-Jun の発現量を解析したところ、遺伝子 A のノックダウンにより c-Jun の発現量が増加した。さらに、c-Jun をリン酸化する MAP キナーゼである JNK の阻害剤を添加すると、Ad の遺伝子発現とウイルス増殖が有意に抑制されたことから、JNK を介した c-Jun の活性化が Ad 増殖に寄与することが明らかとなった。

【考察】本研究により、VA-RNA II が mivaRNA II へとプロセッシングされ、遺伝子 A の発現を抑制すること、さらに遺伝子 A の発現抑制は c-Jun の分解を阻害することで Ad の増殖を促進することが示された。