



分野: 生命科学・医学系 キーワード: インフルエンザ、クロマチン構造、ヒストンメチル化酵素、エピジェネティクス

ヒストンメチル化酵素によるウイルス感染抑制機能を発見 —インフルエンザウイルス治療薬開発の新しい標的—

【研究成果のポイント】

- 核内タンパク質であるヒストンメチル化酵素 Suv4-20h2^{*1} がクロマチン^{*2} のループ形成を制御して、インフルエンザウイルス感染を抑制することを発見した。
- ウイルスタンパク質が Suv4-20h2^{*1} と相互作用することによって、同酵素の機能を低下させることを見出した。そこでこの酵素の機能を調べるために、同酵素の遺伝子を欠損させたところ、特定のゲノム領域の立体構造変化(クロマチンループ形成)が起こり、これにより抗ウイルス免疫応答が抑制されることが明らかとなった。
- 本成果により、宿主クロマチンのループ形成とウイルス感染に関わる新しい生命現象の理解と、それに基づいた治療薬開発につながることを期待される。

❖ 概要

細胞核に存在するクロマチン^{*2} は、核内で高次構造をとっており、様々な環境要因によって、その高次構造が変化すると理解されている。しかし、インフルエンザウイルス感染に伴うクロマチン高次構造の変化の詳細、および感染への関与については、十分解明されていなかった。

この度、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN) ワクチン・アジュバント研究センター(CVAR) 感染病態制御ワクチンプロジェクトの今井 由美子(いまい ゆみこ)プロジェクトリーダーらの研究グループは、東京工業大学、東京大学、秋田大学等の研究グループと共同で、インフルエンザウイルス感染に伴って、クロマチン高次構造が変化し、これがインフルエンザの病態に影響を及ぼすことを発見し、そのメカニズムを解明した。

具体的には、ヒストンメチル化酵素 Suv4-20h2^{*1} がウイルスタンパク質と相互作用することによって、同酵素の活性が低下し、同酵素によって触媒される H4K20 トリメチル化(H4K20me3) のレベルが低下することがわかった。

また、ウイルス感染による Suv4-20h2 の機能低下、あるいは遺伝子欠損状態では、コヒーシ^{*3} が遊離されることにより、特定のゲノム領域(HoxC8-6)においてクロマチンループが形成された。その結果、抗ウイルス免疫応答が抑制され、ウイルスの増殖が亢進し、インフルエンザの病態が増悪することが明らかとなった。

本成果により、クロマチンループの形成がウイルス感染症の病態に関わる新しい生命現象の理解と、それに基づいた治療法の開発につながることを期待される。

本研究成果は、米国の学術雑誌『iScience』に6月25日(日本時間)にオンライン掲載された。

❖ 研究の背景

ヒトのからだは約40兆個の細胞からつくられているが、それぞれの細胞は直径数ミクロンの核を有しており、そこに全長2メートルにもおよぶDNAがクロマチン^{*2}を形成して収納されている。この限られた空間内で、クロマチンは不規則に折りたたまれて、クロマチンループやTAD(topologically associating domain)とよばれるドメインからなる高次構造を取

Press Release

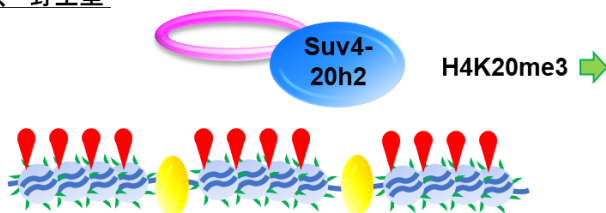
っている。これまでに、クロマチンの高次構造が動的に変化することは知られていたが、それが病気の発症にどのように関わっているかは十分解明されていなかった。また最近、これらのクロマチン構造は、コヒーシン^{*3}と呼ばれるクロマチンを束ねるリング状のタンパク質により維持されていることが分かってきた。そこで今回、インフルエンザウイルス感染によるクロマチンの高次構造変化に着目し、病態形成に影響を与えるメカニズムの解析を行った。

❖ 本研究の内容

今回、インフルエンザウイルス感染にともなう、ウイルスタンパク質と Suv4-20h2^{*1} が相互作用することによって、Suv4-20h2 の酵素活性が低下して H4K20me3 レベルが低下することがわかった。また、Suv4-20h2 は非感染状態では、クロマチン構造の維持に関するコヒーシン^{*3}と結合しているが、感染に伴って Suv4-20h2 とコヒーシンの結合が低下して、特定のゲノム領域(HoxC8-6)での境界部分にコヒーシンがローディングして、クロマチンループが形成され、この時同領域の遺伝発現が誘導されることがわかった(図1)。HoxC8-6は、Wnt/β-catenin経路を阻害することで、インターフェロン制御因子である IRF8 の発現を抑制し、ウイルスの増殖を亢進することを見出した(図2)。また、Suv4-20h2 を欠損させたマウスでは、感染後の生存率やウイルスの増殖、肺の病理所見の悪化を認め、インフルエンザの病態が悪化することが分かった。さらに、肺癌患者では、Suv4-20h2 ならびに H4K20me3 レベルが低下しており、さらに肺癌細胞ではインフルエンザウイルスの増殖が亢進することがわかった。これらの結果から、Suv4-20h2 によるクロマチンループ形成の抑制作用が、抗インフルエンザの機能につながる事が明らかとなった。

図1. ウイルス感染によるSuv4-20h2機能低下あるいは Suv4-20h2欠損によるクロマチンループ形成のメカニズム

非感染、野生型



ウイルス感染によるSuv4-20h2機能低下あるいは Suv4-20h2欠損

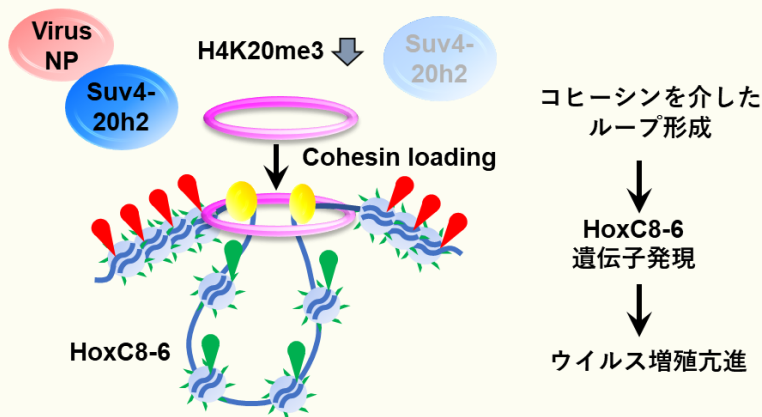
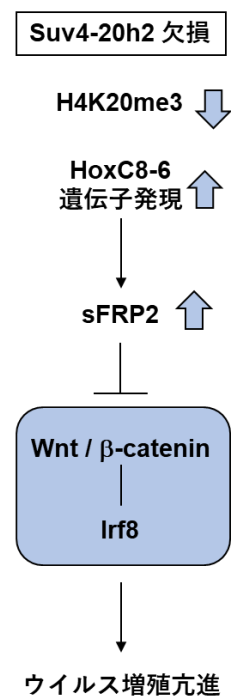


図2. HOXC8-6発現誘導によるウイルス増殖のメカニズム



Press Release

❖ 本研究成果の意義

本成果は、宿主クロマチンのループ形成とインフルエンザの病態に関わる新しい生命現象の理解と、それに基づいた治療法の開発やバイオマーカーの同定につながることが期待される。

❖ 特記事項

本研究成果は、米国の学術雑誌『iScience』に6月25日(金)(日本時間)にオンライン掲載されました。

❖ 論文タイトル:

“Suv4-20h2 protects against influenza virus infection by suppression of chromatin loop formation”

❖ 著者:

Masami Shiimori*, Yu Ichida*, Ryota Nukiwa, Toshie Sakuma, Haruka Abe, Rei Kajitani, Yuji Fujino, Akira Kikuchi, Takeshi Kawamura, Tatsuhiko Kodama, Shinichi Toyooka, Katsuhiko Shirahige, Gunnar Schotta, Keiji Kuba, Takehiko Itoh, Yumiko Imai**

*co-first author, **corresponding author

❖ 掲載雑誌:

iScience (アイサイエンス), Volume 24, Issue 6, 102660, June 25, 2021

❖ 用語説明:

*1: ヒストンメチル化酵素 Suv4-20h2

Suv4-20h2 はヒストンタンパク質 H4 の 20 番目のリジン残基をトリメチル化して H4K20me3 を生成するヒストンメチル化酵素である。同酵素によって H4K20me3 が生成されると、HP1 と呼ばれるタンパク質が結合し、ヌクレオソームが凝縮し、ヘテロクロマチンの形成が促進されるため、H4K20me3 が付加されたゲノム領域では、転写が抑制されることが知られている。Suv4-20h2 は、ゲノムの安定性、老化、テロメアの伸長などに関わっていることが報告されている。

*2: クロマチン

細胞内のゲノム DNA は、ヒストン 8 量体(コアヒストン)に巻付いてヌクレオソームを形成している。クロマチンは、このヌクレオソームの集合体を指す。クロマチンが凝集するとクロマチン繊維となり、さらに折りたたまれて凝集すると染色体が形成される。

*3: コヒーシン

コヒーシンは、DNA 複製後の姉妹染色分体をつなぎ止めるリング状のタンパク質複合体である。さらに最近この機能に加え、同タンパク質のリングの中に DNA を 2 本取り込むことで、DNA 同士を束ねることによって、ループ形成をはじめとしたクロマチンの高次構造の維持に重要な役割を担っていることがわかってきた。

本研究は、科学研究費助成基盤(S)、基盤(A)、新学術領域研究(染色体 OS)の助成を受けて行われました。

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

ワクチン・アジュバント研究センター (CVAR)

感染症態制御ワクチンプロジェクト プロジェクトリーダー

今井 由美子 (いまい ゆみこ)

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号

TEL: 072-641-9895

FAX: 072-641-9896

E-mail: y-imai@nibiohn.go.jp

URL: <https://www.nibiohn.go.jp/regulation-intractable-infectious-diseases/index.html>

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部

TEL:072-641-9832 FAX:072-641-9821

E-mail: kikaku@nibiohn.go.jp