

A 型インフルエンザウイルス nucleoprotein 核移行機構の構造基盤 Structural basis for nuclear import of influenza A virus nucleoprotein

中田遼平¹, 平野秀美¹, 松浦能行^{1,2,*}

¹名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻, 〒464-8602 名古屋市千種区不老町

²名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター, 〒464-8602 名古屋市千種区不老町

Rhohei Nakada¹, Hidemi Hirano¹ and Yoshiyuki Matsuura^{1,2,*}

¹Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan

²Structural Biology Research Center, Graduate School of Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan

1 はじめに

インフルエンザはインフルエンザウイルスが引き起こす急性感染症である。A 型インフルエンザウイルスのゲノム RNA はウイルス蛋白質群（インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ複合体ならびに多数の nucleoprotein (NP)）と結合して、viral ribonucleoprotein (vRNP) を形成する。インフルエンザウイルスのゲノム RNA は宿主細胞の核内で複製するため、ウイルスが増殖するには、vRNP が、ウイルスが感染した宿主細胞の細胞質から核に移行する必要がある。この vRNP 核移行は宿主細胞の核移行受容体である importin-alpha:beta が担う。vRNP 核移行の鍵を握るのは、NP の N 末端にある核局在化シグナル (nuclear localization signal; NLS) と importin-alpha の特異的結合である。NP の NLS は vRNP の核移行だけでなく、宿主細胞で新たに合成された NP の核移行においても重要な役割を果たす。

NP の NLS は、importin-alpha との結合に関して、代表的な古典的 NLS である SV40 NLS とは競合しないことから、non-classical NLS (ncNLS) とよばれている。本研究では importin-alpha と NP ncNLS の複合体の結晶構造を解いた [1]。

2 実験

マウス importin-alpha1 の NLS 結合ドメイン（アルマジロリピートドメイン）と NP ncNLS の複合体を大腸菌の発現系を用いて精製し、結晶化した。PF のビームライン BL-1A で X 線回折データを収集し、分子置換法により、2.3 オングストローム分解能で結晶構造を解いた (R-free 24.6%)。

3 結果および考察

今回解いた結晶構造 (図 1) により、NP ncNLS が importin-alpha の minor NLS-binding site (アルマジロリピート 6~8) に結合することがわかった。この結合部位は SV40 NLS が結合する major NLS-binding site (アルマジロリピート 2~4) とは異なる。

importin-alpha は NP ncNLS 主鎖との水素結合および NP ncNLS 側鎖との広範な相互作用（水素結合・疎水性相互作用・カチオン- π 相互作用）により NP ncNLS を特異的に認識していた。NP ncNLS 結合部位は数多くの生物種の importin-alpha において極めて保存性が高い領域であり、これは A 型インフルエンザウイルスが生物種の壁を超えて感染・増殖できることの一因であろうかと思われる。変異体を用いた機能解析実験により、NP ncNLS を構成するアミノ酸残基のうち、特に三つの残基 (K7, R8, M13) が核移行シグナルとしての活性に大きく寄与することが明らかとなった。この成果は新規抗ウイルス薬の合理的設計に明確な指針を与えるものである。

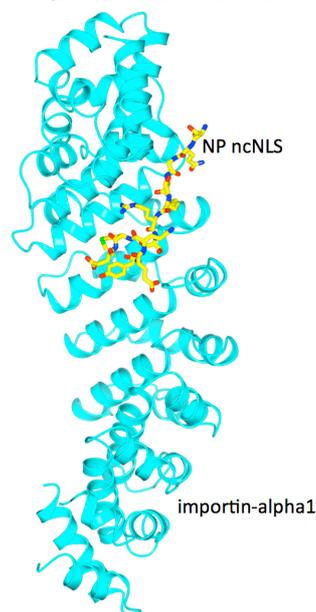


図 1 : マウス importin-alpha1 と NP ncNLS の複合体の結晶構造 (PDB code, 4ZDU)

参考文献

[1] R. Nakada *et al.*, *Sci. Rep.* **5**, 15055 (2015).

* matsuura.yoshiyuki@d.mbox.nagoya-u.ac.jp