

タンパク質結晶構造解析ユーザーグループ

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼにおけるサブユニット 間相互作用

○尾林 栄治¹、吉田 尚史¹、河合 文啓¹、川口 敦史²、永田 恭介²、Jeremy
Tame¹、朴 三用¹

(¹横浜市大・院、²筑波大院・基礎医学系)

インフルエンザは、毎年冬になると決まって流行する病気で、ウイルス感染によって引き起こされる。近年では、鳥インフルエンザウイルスの人への感染による世界的大流行が懸念されており、日本でもタミフルなどの備蓄に大変な金額が注がれている。しかし、既にタミフル耐性型の鳥インフルエンザウイルスが発見されるなど、ウイルスの変異は頻繁に起こりうるため、このような新型ウイルスに対するワクチンや新薬の開発が世界中で積極的に行われている。インフルエンザの RNA ポリメラーゼは、ウイルスの増殖に中心的な役割を果たしており、ウイルス RNA の複製のみならず、宿主 RNA の認識やプライマーとしての利用など様々な機能を有している。RNA ポリメラーゼは PA、PB1 と PB2 の3つのサブユニットからなり、その機能発揮のためには3つのサブユニットが全て必要であることが既に報告されている。そこで本研究では、PA と PB1 のサブユニット複合体の構造を X 線結晶構造解析により解明した。実際には、PA の C 末端ドメインと PB1 の N 末端部位で構成される複合体の調製・結晶化を行い、PF BL5A において回折像を得た。解明された構造から、サブユニット間の相互作用は主に疎水的相互作用で構成されていることが明らかになり、この相互作用部位の疎水性から親水性への部位特異的変異は、ポリメラーゼ活性を著しく低下させた。これら詳細な構造を当日議論する。本研究により明らかになった構造を基にして、PA と PB1 の相互作用を阻害するような化合物をデザインすることで、RNA ポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの増殖を止めることが可能になる新薬が開発されると期待される。

参考文献

The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase.

E. Obayashi, H. Yoshida, F. Kawai, N. Shibayama, A. Kawaguchi, K. Nagata, J. R. H. Tame and S.-Y. Park *Nature* **454** (2008) 1127-1131.