

mRNA の CAP 構造と CAP 依存エンドヌクレアーゼ阻害剤 (ゾフルーザ)

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.11

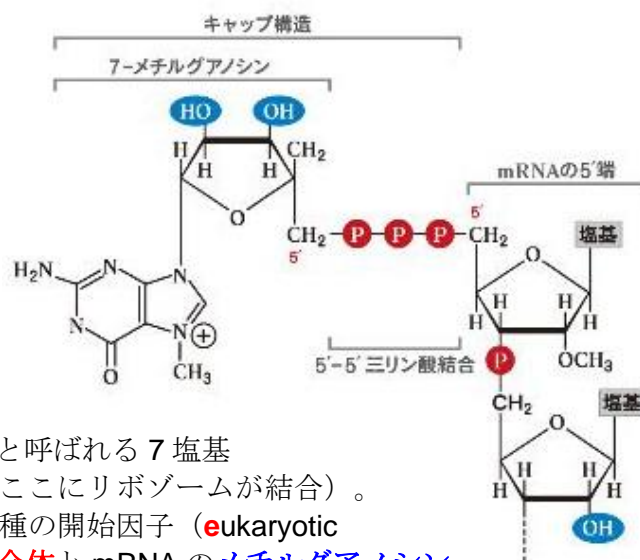
【キャップ転用 (CAP snatching)】細菌は栄養だけを宿主細胞に依存する。ウイルスは宿主細胞の転写や翻訳を操作する蛋白を作り、宿主の蛋白ではなくウイルス蛋白を合成させる。全てのウイルスは自分の蛋白生産を**宿主のリボゾームに行わせる** (ウイルスの中には自身の遺伝子の複製、転写もホストに行わせるものもある)。原核生物 (細菌) では翻訳開始は開始コドン (AUG) ¹ とその数塩基上流にある発見者の名前をとった**シャイン-ダルガノ配列**

(SD 配列、Shine-Dalgarno sequence) と呼ばれる 7 塩基 (AGGAGGU) の保存された配列が必要 (ここにリボゾームが結合)。

真核生物では SD 配列はなく、tRNA が 2 種の開始因子 (eukaryotic initiation factor, eIF) と結合した **43s 開始複合体** と mRNA の**メチルグアノシンの 5'CAP 構造** (上図) と結合し、AUG の開始コドンを探してスキャンを始める。リボゾームは AUG に到達すると活性化されて完全な 80s リボゾームになり蛋白合成を開始する。ウイルスにはインフルエンザ・ウイルスのように宿主の 5'キャップを切断するエンドヌクレアーゼを持ち、さらに遊離した **5'CAP** をウイルスの mRNA 合成のプライマーとして使うものもあり、これをウイルスの「**キャップ転用 (cap snatching)**」² と呼ぶ。CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤³は CAP 切り離し酵素 (エンドヌクレアーゼ) を阻害する。1975 年東大の古市と三浦が mRNA を酵素による分解から保護するキャップのような働きを持つ、mRNA の 5' とメチル化されたグアノシンの 5' を 3 個のリン酸で結合した構造として発見した (Nature 253: 374-375, 1975)。ミトコンドリアや葉緑体の mRNA にはキャップ構造がない。【ウイルスの増殖】は多様だが、

ほぼ次の過程を経る。①感染ウイルス粒子の解体 ②ウイルス・ゲノムの複製 ③宿主細胞の翻訳装置によるウイルス蛋白の合成 ④これらの成分を集合させ、子孫のウイルスの組立を経て宿主細胞に感染した 1 個のウイルス粒子 (ビリオン virion) は数千個のウイルスになる。この急激なウイルスの増殖がしばしば宿主細胞に死をもたらす。宿主細胞は壊れ (溶解) 子孫ウイルスは近傍細胞に感染する。ウイルス感染でみられる臨床症状の多くはこのウイルスの細胞溶解作用 (cytolytic effect) による。Herpes の水泡も皮膚の感染表皮細胞が死んだ結果。【ウイルスの構造】ウイルスのゲノムは蛋白の規則正しい層構造のキャプシッド (capsid) でかこまれている。インフルエンザ・ウイルスのようにエンベロープのあるウイルス (enveloped virus) では宿主細胞から離れる時にキャプシッドが宿主の細胞膜の脂質 2 重層で包まれる。エンベロープウイルスは宿主細胞を殺さずに出芽によって外に出るので慢性感染を起こしたり癌化を助けたりするが、エンベロープのないウイルスは感染した宿主細胞を溶解して外に出る。これらのウイルス・ゲノムに共通に書き込まれている蛋白は 3 種類で ①ゲノム複製のための蛋白 ②ゲノムを包む蛋白 ③ウイルスに都合が良いように宿主細胞の機能や構造を変化させる蛋白。【ウイルスに対する宿主の免疫】細菌と異なりウイルス表面には

病原体関連分子配列 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs⁴) が無く自然免疫細胞の toll 様受容体 (TLR) はこれをセンスしない (ウイルス蛋白は宿主のリボゾームで作られ、エンベロープは宿主の細胞膜)。2 本鎖 RNA (dsRNA, double-stranded RNA) はウイルス特有の分子配列で、宿主細胞は RNA 干渉⁵ (RNA interference, RNAi) を利用して免疫を実現する。しかしヒトは 2 本鎖 RNA 合成酵素も持つ⁶。



¹A: アデニン G: グアニン C: シトシン T: チミン RNAはTの代わりにU: ウラシル。 ²Bruce Alberts 他「THE CELL 4 版」1449p。 ³ゾフルーザ ⁴Charles Janeway ⁵dsRNA は細胞の正常な遺伝活動では産生されず、20-25 塩基対の 2 本鎖 RNA である small interfering RNA (siRNA) は自分と相補的配列の RNA の特異的な切断を誘導する (Fire & Mello 1998, 2006 年ノーベル賞)。 ⁶ヒトの 2 本鎖 RNA 合成酵素は増富らが発見 (Nature, 461:230-235, 2009)。