

## 2.3 SARS-CoV-2 は宿主のスプライシング、翻訳、さらにタンパク質輸送を破壊することで防御を阻害する

SARS-CoV-2 は 30kb ほどの巨大な RNA よりなり、少なくとも 27 種類のタンパク質を作ることができる。これらは、みずからの構造を作るもの（構造タンパク）以外に、宿主の RNA を操作して無力化し、みずからの増殖を助けるものが含まれている。その中には、宿主の自然免疫を阻害し、インターフェロンの産生を抑えるものも含まれる。カリフォルニア工科大学の Guttman らのグループは、非構造タンパク(non-structural protein, NSP)が結合している RNA 配列を決定し、宿主の翻訳操作への影響を網羅的に調べた。

SARS-CoV-2 がコードするすべてのタンパク質を標識し、宿主細胞(HEK293T)に感染させ、それぞれのタンパク質に結合する RNA を分離した結果、10 種類のウイルスタンパク質が宿主の RNA (mRNA および non-coding RNA, ncRNA)に結合していることが明らかになった。それらは、NSP-1, 4, 8, 9, 12, 15, 16, ORF3b, N, E タンパク質であり、6 つの構造 ncRNAs と 142 の mRNA に結合していた。これらの mRNA は、タンパク質翻訳、輸送、折りたたみ、転写制御、免疫反応に関するものだった。そのなかで、特に重要な 4 つのタンパク質(NSP16, 1, 8, 9)を中心に検討した結果、

- 1) NSP16: 宿主のスプライシングに関わる ncRNA である U1 と U2 (いずれも snRNA で spliceosome を形成) に結合することで、転写活性が 1/3 に減弱していた。ウイルス RNA はこの影響を受けず、インターフェロンの翻訳は半分にまで低下した。
- 2) NSP1: 40S リボソームの構成成分である 18S-rRNA に結合し、翻訳時に mRNA が 40S-rRNA に入り込むのを阻害する。その結果、多くの mRNA の翻訳が阻害されるが、ウイルス RNA とハウスキーピング遺伝子である GAPDH の翻訳は正常に起こる。mRNA のリーダー配列と NSP1 との結合の結果、mRNA がリボソームに入れ込めないのがその理由であり、NSP1 と結合できないリーダー配列を持つ RNA は翻訳されると考えられる。この結果、多くの RNA が翻訳されず、実際 1 型インターフェロンも産生されなかった。
- 3) NSP8, 9: 宿主の RNA 結合部位の検討から、これらがリボソームを小胞体とリンクさせ、翻訳されたペプチドの輸送に関与する 7SL RNA,

28S-rRNA に結合することが明らかになった。NSP8,9 は、signal recognition particle (SRP)に結合することで、リボソームと小胞体を誘導するタンパクを破壊し、ペプチドは細胞内で遊離してしまう。実際、細胞表面タンパク(NGFR)の発現がなくなってしまい、表面に提示されなくなる。このため、インターフェロン受容体や、誘導のためのシグナルタンパクも表面に提示されないので、インターフェロンに対する反応が抑制される。

SARS-CoV-2 が宿主に感染すると、RNA レベルで機能を阻害し、みずからは増殖するといった“細胞ハイジャック”の分子機構が明らかにされました。したがって、これらのウイルスタンパクと宿主 RNA との結合を阻止するような、たとえば microRNA なども薬剤としての可能性があると思われます。

文献

- 1) Banerjee AK, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.10.004