



令和5年10月27日
報道関係各位
国立大学法人弘前大学

新型コロナウイルス E 蛋白質を介したウイルス粒子分泌の分子機構解明

【本件のポイント】

- ・まだ多くの謎が残っている新型コロナウイルス粒子形成の機構の一端が解明された。
- ・ウイルスの「E 蛋白質」が細胞の「PDZ 因子」へ結合を介してウイルス粒子を形成していること、ウイルスは細胞のリソソームの機能を破壊し粒子分泌にも関与していることが判明した。
- ・ウイルス粒子分泌を標的とした抗ウイルス薬の開発につながると期待される。
- ・弘前大学内に初めてバイオセーフティーレベル3 (BSL3) 実験室が設置され、解析の一部はそこで行われた。

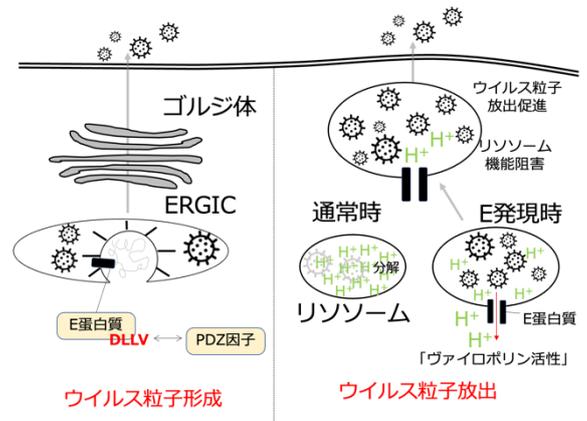
【本件の概要】

新型コロナウイルスは、細胞由来の生体膜に包まれたエンベロープウイルスであり、細胞からの出芽によって粒子が形成されます。しかしながら、この出芽のメカニズムには未だ多くの不明な点が残されており、この機構の解明が新たな抗ウイルス薬の開発における重要な標的となると期待されています。本研究によって、これまで謎に包まれていた新型コロナウイルス粒子形成のメカニズムの一部が明らかにされました。この知見は、将来的なウイルス制御の戦略に向けた重要な進展と言えます。

粒子を構成するウイルス蛋白質にはスパイク (S) 蛋白質の他に、メンブレン蛋白質、ヌクレオキャプシド蛋白質、及びエンベロープ (E) 蛋白質があることがわかっています。本研究では、これらの蛋白質を細胞に発現させることでウイルス様粒子を作り出す実験系を確立し、ウイルス粒子の形成と産生に関連する E 蛋白質の領域について解析を進めたところ、E 蛋白質の DLLV (D: アスパラギン酸、L: ロイシン、V: バリン) 配列がウイルス粒子形成に必要な要素であることが明らかになりました。これは宿主細胞の PDZ 因子と結合する領域であり、PDZ 因子と E 蛋白質の結合がウイルス粒子形成に不可欠であることが示唆されました。また、E 蛋白質には、生体膜に孔を開ける「ヴァイロポリン活性」があることが知られています。本研究によって、このヴァイロポリン活性が宿主細



胞のリソソームの機能を破壊する役割があることが示されました。リソソームは細胞内の消化酵素を含む細胞小器官であり、ウイルス粒子など細胞内の異物や老廃物の分解に重要な役割を果たしています。E 蛋白質によるリソソーム機能の破壊によってウイルス粒子分解が抑制され、ウイルス粒子産生が促進されると考えられます。



新型コロナウイルスに対する抗ウイルス薬として、ウイルス遺伝子合成を阻害するポリメラーゼ阻害剤とウイルス蛋白質の成熟を阻害するプロテアーゼ阻害剤が開発されています。しかしながら、これらの薬剤とは異なる作用機序を持つ新たな抗ウイルス薬が開発されることで、既存薬との併用による相乗的な抗ウイルス増殖効果が期待されます。このような薬剤の開発は、現在流行している SARS-CoV-2 だけでなく、次の SARS-CoV-3 にも迅速な対応が可能となると期待されています。現在も、世界中で新たな作用機序の抗コロナウイルス薬の開発が進んでおり、これらの研究成果は大きな貢献をもたらすと期待されます。今後、本研究成果に基づいて、E 蛋白質や E 蛋白質と宿主 PDZ 因子との結合を標的とした抗ウイルス薬の開発が進むことが期待されます。上記研究は、名古屋大学、大阪医科薬科大学との共同研究にて、日本医療研究開発機構(AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の支援を受け行われました。

弘前大学農学生命科学部では、ウイルス感染症研究強化の一環として、この度、初めてバイオセーフティーレベル 3 (BSL3) 実験室が設置されました。この新たに設置された BSL3 実験室にて行われた成果が、本研究の一部に含まれています。BSL3 実験室の設置により、新型コロナウイルスなどの生きた病原体を用いた感染実験が可能になり、農産物や天然抽出物など、様々なサンプルの抗ウイルス活性の評価が行えるようになりました。今後、弘前大学農学生命科学部では、県内外の企業との共同研究・受託研究を広く募集し、抗ウイルス活性などの機能性評価の研究拠点を目指す方針です。また、弘前大学は、この BSL3 実験室を含め最新の研究施設を活用し、高度な分子レベルでのウイルス研究を進め、感染症対策や地域や社会に貢献することを目指していきます。

本研究成果は、米国電子版科学誌「Journal of Virology」に研究成果が公表されました。



HIROSAKI
UNIVERSITY

プレス発表資料
PRESS RELEASE

著者: Koya Miura, Youichi Suzuki, Kotaro Ishida, Masashi Arakawa, Hong Wu, Yoshihiko Fujioka, Akino Emi, Koki Maeda, Ryusei Hamajima, Takashi Nakano, Takeshi Tenno, Hidekazu Hiroaki, Eiji Morita

論文タイトル: Distinct Motifs in the E Protein are Required for SARS-CoV-2 Virus Particle Formation and Lysosomal Deacidification in Host Cells. *Journal of Virology* (2023) e0042623.

【取材に関するお問い合わせ先】

(所 属) 弘前大学農学生命科学部

(役 職 ・ 氏 名) 准教授・森田英嗣

(電 話 ・ F A X) 0172-39-3586

(E - m a i l) moritae@hirosaki-u.ac.jp