

■ 研究課題名

ウイルス増殖阻害薬剤開発に向けた基礎研究

■ 研究の目的

ウイルスは宿主の代謝に依存して増殖するため、宿主に害を与えずにウイルス増殖を阻害することは難しく、有効な抗植物ウイルス薬剤は知られていない。本研究は、代表的な植物ウイルスであるトバモウイルス（トマトモザイクウイルスおよびタバコマイルドグリーンモザイクウイルス）を用い、ウイルス側因子-宿主因子間の相互作用を原子レベルで解明し、この相互作用を阻害する抗ウイルス薬剤の開発基盤を構築することを目的とした。

■ 研究項目・実施体制（◎は研究代表者）

- ①トバモウイルス複製関連因子の分子間相互作用ネットワークおよび複製機構の解析
（◎石川雅之／独立行政法人農業生物資源研究所）
- ②トバモウイルス複製関連因子の三次元構造の解析
（加藤悦子／独立行政法人農業生物資源研究所）
- ③トバモウイルス複製関連因子間相互作用インターフェイスの同定
（◎石川雅之、加藤悦子／独立行政法人農業生物資源研究所）



石川雅之

■ 研究の内容・主要な成果

- ①トバモウイルスの増殖に必須な新規の宿主タンパク質 ARL8 を同定した。さらに、ARL8 がウイルスの複製酵素の活性化に重要な役割を果たすことを明らかにするとともに、ARL8 の立体構造を解明した。
- ②トマトモザイクウイルス（ToMV）に対する抵抗性遺伝子 *Tm-1* の産物がウイルスの複製タンパク質に結合してウイルスの機能を阻害することを明らかにした。**タバコマイルドグリーンモザイクウイルス（TMGMV）**は、抵抗性遺伝子の有無にかかわらずトマトには感染できないが、その主たる原因が *Tm-1* の対立遺伝子にあることを明らかにした。
- ③ToMV が持つヘリカーゼ領域は「スーパーファミリー1」に分類されるが、このファミリーに属するヘリカーゼ領域の立体構造は未解明であった。本研究によって、ToMV 複製タンパク質のヘリカーゼ領域の立体構造が世界で初めて明らかになった。さらに、ARL8, TOM1 および *Tm-1* が相互作用するヘリカーゼ領域上の部位を特定した。

■ 今後の展開方向・見込まれる波及効果

- ①立体構造情報に基づき、ウイルス複製タンパク質と宿主因子との相互作用の阻害によりウイルスの複製を阻害する物質の創製を目指す。
- ②多数の植物ウイルスに加え、動物ウイルス（SARS ウイルス、E 型肝炎ウイルスなど）にコードされるヘリカーゼも同じファミリーに分類されることから、本研究の成果からこれらのウイルス研究への応用が期待される。

■ 公表した主な特許・論文

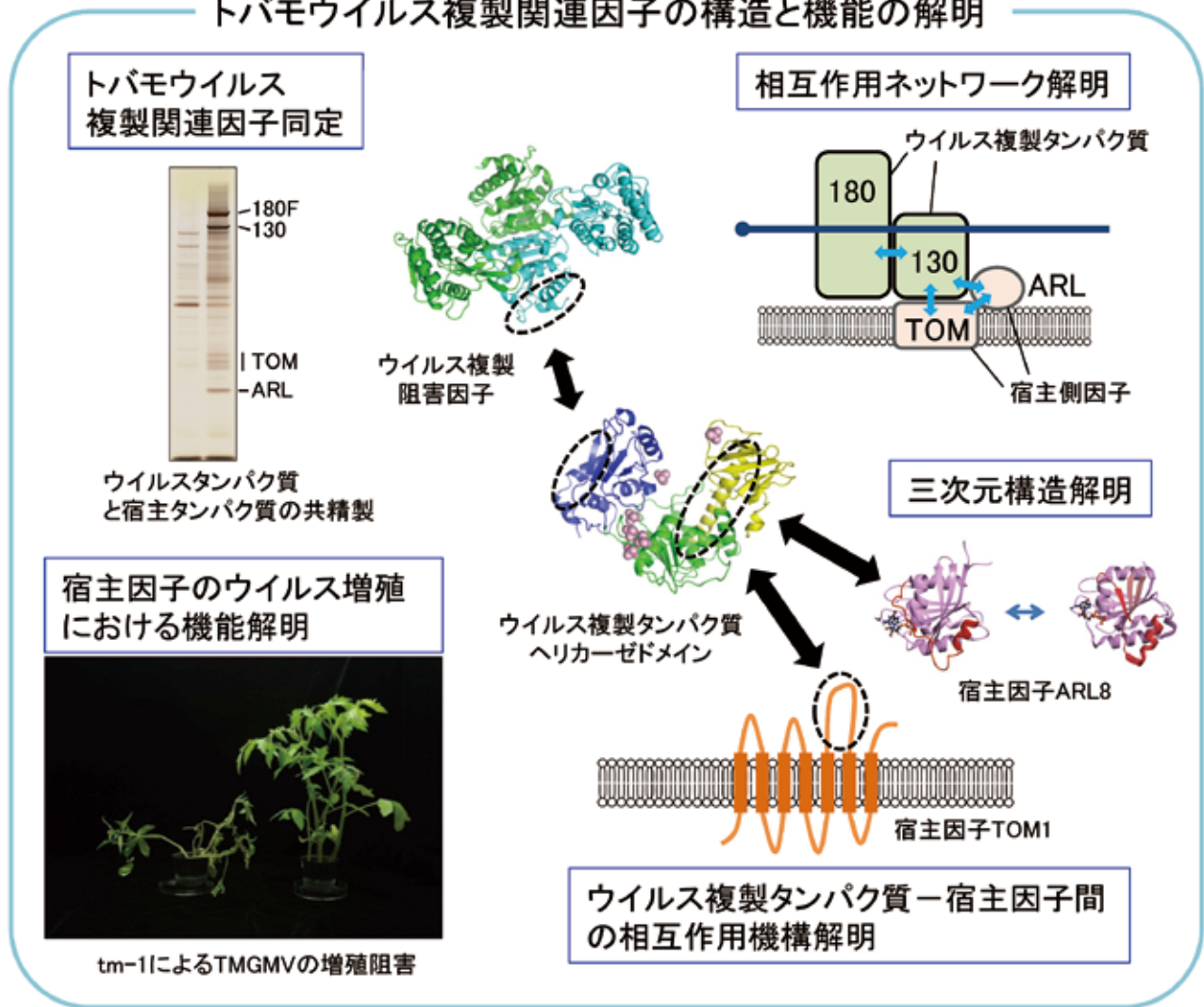
- ①Ishibashi K. et al. An inhibitory interaction between viral and cellular proteins underlies the resistance of tomato to non-adapted tobamoviruses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85**: 8778-8783 (2009)
- ②Ishibashi K. et al. Gaining replicability in a nonhost by *Tobacco mild green mosaic virus* compromises its silencing suppression activity in a host. J. Virol. **85**: 1893-1895 (2011)
- ③Okamura H. et al. Interconversion of two GDP-bound conformations and their selection in an Arf-family small G protein. Structure **67**: 1649-1652 (2011)
- ④Nishikiori M. et al. A host small GTP-binding protein ARL8 plays crucial roles in tobamovirus RNA replication. PLoS Pathogens **7**: e1002409 (2011)

■ 研究成果の具体的図表

ウイルス増殖阻害薬剤開発に向けた基礎研究

背景: 抗植物ウイルス薬剤の欠如 → 多大な予防措置

トバモウイルス複製関連因子の構造と機能の解明



将来展望

