

HTLV-1 感染細胞における m6A 修飾の基礎的検討

SATテクノロジー・ショーケース2025

■ はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)は、CD4陽性T細胞に感染するヒトレトロウイルスである。レトロウイルスは、逆転写酵素を用いて宿主のゲノムに入り込み、宿主の細胞機能に乗っ取ってウイルス遺伝子の発現を行う。HTLV-1の主な感染経路として、母乳を介した垂直感染と性行為による水平感染が挙げられる。数十年の潜伏期間を経て感染者のうちおよそ5%が血液のがんである成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)などのHTLV-1関連疾患を発症する。HTLV-1感染者は国内に100万人、世界に1000万～3000万人存在するとされている。これまでの疫学調査から、アフリカや中南米、カリブ海沿岸地域とオーストラリア先住民で高頻度にHTLV-1感染者が認められており、日本は先進国で最も感染者の多い地域である。

近年、世界保健機構(WHO)からTechnical Reportが出版されるなど、HTLV-1は公衆衛生面で世界的に注目されている。しかし現在までに、HTLV-1を体内から完全に排除する方法や、ウイルスの活動を抑制する抗ウイルス薬、感染予防ワクチンは開発されていない。また、ATLに対する効果的な治療薬開発が全力で進められているが、現在の標準治療の成績は平均12.7ヶ月(Tsukasaki, *et al.* JCO, 2007)であり、他の血液腫瘍性疾患と比較しても極めて予後が不良である。本邦は先進国の中で唯一HTLV-1の感染流行地域であり、基礎研究に基づいた感染症の実態解明と治療薬研究を継続的に発信する必要がある。

これまでに、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームの異常が当該疾患で報告されており、発症メカニズムや治療標的が発見され、治療に応用されてきた。しかし、エピトランスクリプトーム(遺伝子発現調節機構の一種である、転写後のRNA修飾、特にm6A修飾)に着目した研究報告はほとんどない。

そこで、本研究では、HTLV-1ウイルスおよびその宿主におけるm6A修飾の機能と、m6A修飾を認識・結合して遺伝子発現調節に寄与するYTHDF2の機能について解析を行った。

■ 活動内容

1. HTLV-1ゲノムにおけるm6A修飾とその機能

まず、m6A修飾の有無を予測ツールと二次解析から行い、HTLV-1ゲノム全域にm6A修飾部位が予測された。特に、ウイルスの発現調節および宿主細胞の腫瘍化に重要とされるTax/Rexのコード領域にm6A修飾が予測された。

め、m6A修飾特異的に結合する抗体を用いて、RIP(RNA Immunoprecipitation)-qPCRを実施した。その結果、実際にTax mRNAがm6A修飾を受けていることが示唆された。そこで、m6A修飾を阻害するとTaxの発現レベルが減少したため、m6A修飾はウイルスの生活環に重要な因子である可能性を見出した。

2. 宿主細胞におけるm6A修飾枯渇の影響

m6A修飾の枯渇が宿主細胞にどのような影響を及ぼすか検討するために、m6A修飾酵素であるMETTL3/14阻害剤(STM2457)をHTLV-1感染細胞に添加し、RNA-seq解析を行った。その結果、Taxによって遺伝子発現が制御される遺伝子(*IL2RA*, *TXN*など)やNF- κ B経路の変動が見られた。さらに、KEGG PATHWAY解析を行ったところ、「Human T-cell Leukemia Virus Type1 infection」経路に関わる遺伝子の有意な発現変動が示唆された。

3. HTLV-1感染細胞におけるYTHDF2の機能

YTHDF2はm6A修飾を認識・結合して、RNA分解酵素を誘導する。そこで、YTHDF2ノックダウンHTLV-1感染細胞株を樹立し、HTLV-1感染細胞内でのYTHDF2の機能について検討を行った。その結果、一部のウイルス遺伝子の発現が減少していることが明らかになった。抗YTHDF2抗体を用いたRIP-qPCRの結果、TaxおよびHBZがYTHDF2標的遺伝子であることが明らかになった。

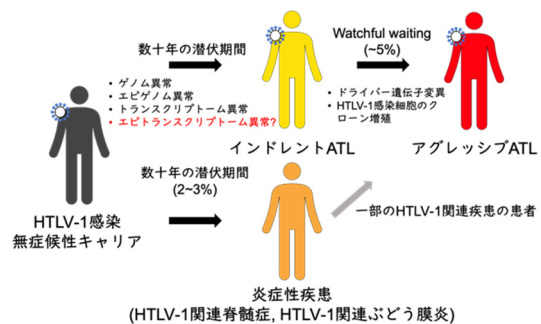


図 HTLV-1 関連疾患について

代表発表者 儀武 黎(ぎぶ れい)
所 属 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
メディカル情報生命専攻
問合せ先 〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
東京大学医科学研究所 2 号館 3 階西
TEL: 03-5449-5296 FAX: 03-5449-5418
1101135838@edu.k.u-tokyo.ac.jp

■キーワード: (1) HTLV-1
(2) RNA 修飾
(3) 発がんウイルス
■共同研究者: 内丸薫(東京大学・新領域)
山岸誠(東京大学・新領域)