

致死性脳炎を引き起こすボルナ病ウイルス 1 型の基本構造を解明 近縁の病原性ウイルスの理解にも繋がる発見

概要

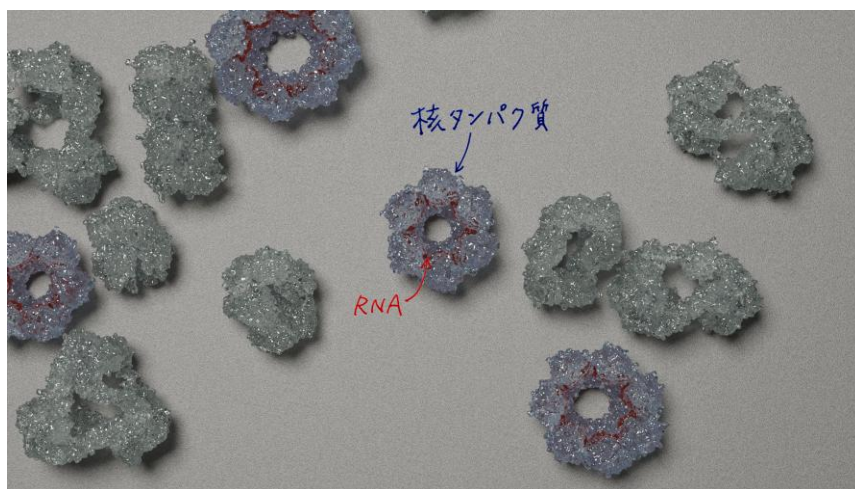
ボルナ病ウイルス 1 型 (BoDV-1) は、ヒトや動物の命に関わる重い脳炎を引き起こすことがあるウイルスです。このウイルスは、エボラウイルスや麻疹ウイルス、狂犬病ウイルスなど、世界的に重要な感染症を引き起こすウイルスと同じ「モノネガウイルス目」と呼ばれるグループに属しています。こうしたウイルスでは、遺伝情報である RNA と、それを包む核タンパク質が結合した複合体が、ウイルスが増殖するための鍵となっています。しかし、ボルナウイルス科では、この複合体がどのような形をしているのか、長年にわたって解明されていませんでした。

今回、クライオ電子顕微鏡法を用いた構造解析により、BoDV-1 の核タンパク質-RNA 複合体の立体構造を高解像度で明らかにしました。ボルナウイルス科において核タンパク質-RNA 複合体の構造が解明されたのは本研究が初めてです。

本研究は、BoDV-1 が増殖する仕組みについての理解を深めるとともに、核タンパク質と RNA の相互作用部位を標的とする薬の開発につながることを期待されます。また、モノネガウイルス目に属する近縁ウイルスとの比較を通じて、ウイルスの進化の理解にもつながると考えられます。

本研究は、京都大学医生物学研究所 杉田征彦 准教授 (兼：大学院生命科学研究科)、後藤真也 同博士課程学生 (大学院生命科学研究科)、藤原拓朗 同博士課程学生 (大学院医学研究科)、朝長啓造 同教授 (兼：大学院医学研究科)、野田岳志 同教授 (兼：大学院生命科学研究科) らの研究グループが、大阪歯科大学歯学部 平井悠哉 講師、大阪公立大学大学院獣医学研究科 堀江真行 教授 (兼：大阪国際感染症研究センター) らと共同で実施したものです。

本成果は、2026 年 4 月 10 日 14 時 (米国東部時間) に米国の国際学術誌「*Science Advances*」にオンライン掲載されます。



本研究の概念図：多数の複合体状態から、核タンパク質-RNA 複合体の構造を見出した。©杉田征彦

1. 背景

ボルナ病ウイルス 1 型 (BoDV-1) は、ヒトを含む哺乳動物に感染し、重篤な脳脊髄炎を引き起こすことがある人獣共通感染症の病原ウイルスです。ヒト感染例はまれで、現在のところ主にドイツなど中欧の一部地域で報告されています。しかし、発症した場合は急速に脳炎が進行し、確定診断されたヒト症例では致死率が 9 割を超え、2025 年には 3 名の死亡例が報告されるなど、医学的な重要性が高まりつつあります。

BoDV-1 はモノネガウイルス目 (注 1) に属します。このグループには、エボラウイルス (フィロウイルス科)、麻疹ウイルス・ニパウイルス (パラミクソウイルス科)、狂犬病ウイルス (ラブドウイルス科)、RS ウイルス (ニューモウイルス科) など、世界的に重要な病原体が多数含まれます (図 1)。これらのウイルスは共通してマイナス鎖一本鎖 RNA をゲノム (遺伝情報) として持ち、その RNA はウイルスの主要構成分子である核タンパク質 (N タンパク質) (注 2) に結合した状態で存在します。この N タンパク質と RNA が形成する複合体 (N-RNA 複合体) は、RNA を分解や宿主の免疫機構による排除から守ると同時に、ウイルス RNA 合成酵素が遺伝情報を複製・転写するための足場としても機能します。N-RNA 複合体の詳細な立体構造を明らかにすることは、ウイルス増殖機構の原子・分子レベルでの理解や、新しい標的の薬剤開発につながります。

本論文の著者である杉田は、2018 年にエボラウイルスの N-RNA 複合体構造を解明しました。その過程で、ヒトに感染するモノネガウイルスの 5 科のうち、BoDV-1 を含むボルナウイルス科 (注 3) だけが N-RNA 複合体の詳細な立体構造が未解明であることを見出し、この分野に残された重要課題として強く意識するようになりました。一方、ボルナウイルスを長年研究してきた平井、堀江、朝長らも、ウイルス増殖機構を理解するうえで N-RNA 複合体の立体構造の解明が不可欠と考えていました。

こうした問題意識を共有した研究者たちが 2019 年に共同研究を開始し、ボルナウイルス N-RNA 複合体の高解像度構造の解明を目標に掲げました。構造生物学、生化学とウイルス学の専門性を持つ研究者が連携して研究を進めた結果、共同研究開始から長い年月を経て今回の成果に至りました。

2. 研究手法・成果

本研究では、クライオ電子顕微鏡法 (注 4) と単粒子解析法 (注 5) を用いて、BoDV-1 の N タンパク質と RNA からなる複合体の立体構造を解析しました。単粒子解析では、同一試料中に存在する多数の分子像を計算的に分類することで、異なる分子状態を区別して解析することが可能です。本研究ではこの特徴を活用することで、同一試料中に存在する多数の複合体状態を高精度に分類し、それぞれの構造を解析しました。その結果、これまで未解明であったボルナウイルス科の N-RNA 複合体構造を初めて高解像度で明らかにしました。

構造解析の結果、N タンパク質が複数集まってリング状構造を形成し、その内側の溝に RNA が結合する様子が明確に可視化されました。解析からさらに、N タンパク質 1 分子あたり 8 塩基の RNA が結合することが明らかになりました (図 2)。この結合様式は、これまで構造解析が行われてきた他のモノネガウイルスとは異なる特徴を示しており、ボルナウイルス特有の RNA 結合様式である可能性が示されました。

N タンパク質と RNA の境界領域を詳しく調べたところ、N タンパク質の正電荷を持つ塩基性アミノ酸残基と、RNA の負電荷を持つリン酸骨格との静電的相互作用が主要な結合様式であることが分かりました。これは、N タンパク質が RNA の塩基配列を個別に識別するというよりも、RNA の骨格構造を主に認識して結合する仕組みを持つことを示しています。

さらに本研究では、RNA が結合していない状態の N タンパク質集合体の構造も観察されました。RNA 結合に関与する塩基性アミノ酸残基を変異させた機能解析では、これらの変異体はウイルス RNA 合成を支持で

きず、感染細胞の核内で形成される封入体（注 6）様構造も形成できませんでした。一方で、RNA 結合能が低下しても N タンパク質同士は集合してリング状構造を形成する能力を保持していました。これらの結果は、N タンパク質がまず集合体を形成し、その後 RNA が結合するという段階的な複合体形成機構の可能性を示しています。

本研究は、ボルナウイルスにおける N-RNA 複合体の分子構築原理を初めて明らかにしたものであり、ボルナウイルスを含むモノネガウイルスの基本構造を分子レベルで体系的に比較するための基盤が初めて整いました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、ボルナウイルス科で初めて N-RNA 複合体の詳細な立体構造が明らかになりました。これにより、モノネガウイルス目に属する他のウイルスと同じ分子レベルで構造を比較することが可能になりました。エボラウイルスや狂犬病ウイルスなど既に構造が解明されているウイルスとの比較を通じて、モノネガウイルスに共通する基本的な仕組みと、ウイルス科ごとの特徴を体系的に理解することが可能になります。

今回得られた構造情報は、核タンパク質と RNA が結合する部分に着目した抗ウイルス薬開発の出発点となることも期待されます。N タンパク質はウイルス増殖に必須であり、宿主側に類似した分子が少ないことから、創薬標的として有望視されています。本研究は、抗ウイルス薬を設計するために重要な立体構造の情報を提供します。

今後は、本研究を足がかりに、より長い RNA を含む複合体やウイルスに感染した細胞内で形成される複合体の解析を進めることで、細胞内での複合体形成過程をより詳細に理解できると期待されます。また、ボルナウイルスは RNA ウイルスの中では珍しく、細胞核内で持続感染するという性質を持つことが知られています。今回得られた構造情報は、核内におけるウイルス RNA 複合体の動態や宿主因子との相互作用を理解するための重要な手がかりとなります。こうした研究は、構造生物学と細胞生物学を統合した研究へと発展することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構 創発的研究支援事業（課題番号：JPMJFR214S）、日本学術振興会 科学研究費助成事業基盤研究（B）（課題番号：JP24K02284、JP21H01199、JP23K20902）、京都大学ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点、東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点、武田科学振興財団などの支援の下で実施されました。

<用語解説>

注 1 モノネガウイルス目：一本鎖マイナス鎖 RNA をゲノムとして持つウイルスの分類群の一つ。このグループには、エボラウイルス（フィロウイルス科）、麻疹ウイルス、ニパウイルス（パラミクソウイルス科）、狂犬病ウイルス（ラブドウイルス科）、RS ウイルス（ニューモウイルス科）、ボルナ病ウイルス 1 型（ボルナウイルス科）など、ヒトや動物に重篤な感染症を引き起こすさまざまな病原体が含まれる。

注 2 核タンパク質（N タンパク質）：ウイルス RNA に結合してそれを保護し、ウイルス RNA 合成酵素が RNA を複製・転写するための足場となる主要タンパク質。N は Nucleoprotein の略称。

注 3 ボルナウイルス科：ボルナ病ウイルス 1 型を含むウイルスの分類群。哺乳類や鳥類、は虫類、魚類など、様々な脊椎動物に感染するウイルスが知られている。

注4 クライオ電子顕微鏡法：試料を急速凍結し、生体分子を自然に近い状態のまま観察できる構造解析手法。

注5 単粒子解析法：電子顕微鏡で撮影した多数の分子画像を計算的に分類・平均化することで、高解像度の三次元構造を再構成する画像解析手法。

注6 封入体：ウイルスに感染した宿主細胞内で形成される構造体。ウイルスタンパク質やゲノム RNA が集まり、ウイルスの増殖過程に関与すると考えられている。

<研究者のコメント>

ボルナウイルスは決してよく知られたウイルスではありませんが、ヒトに感染するモノネガウイルスの中で、その基本構造が最後まで未解明のまま残されていた重要な研究対象でした。本研究で得られた知見は、ボルナウイルス研究だけでなく、RNA ウイルス研究全体に新たな視点をもたらす可能性があるかと期待しています。ヒトだけでなく、動物や植物、真菌に感染する近縁ウイルスも含めた包括的な「ワンヘルス (One Health)」の視点からも、基礎ウイルス学研究的の重要性は今後さらに高まると考えています。(杉田)

ボルナウイルスの N-RNA 複合体の構造解明は、ボルナウイルスの研究に着手した当初からその重要性を認識し、長年達成したいと考えてきた研究課題でした。今回、異なる専門性をもつ研究者が連携・協調することでこの研究課題を成し遂げることができたことを、率直にうれしく思っています。本成果は、ボルナウイルスの理解や創薬応用にとどまらず、RNA ウイルス全体の理解にも貢献すると考えています。(平井)

ボルナウイルスはその特異な性質から、病原体としてだけでなく、生物学的・進化生物学的にも非常に重要な研究対象ですが、いまだ謎の多いウイルスです。本研究の成果は、ボルナウイルスの性質を決定づける分子機構の解明にも有用であると考えられ、ウイルス学のみならず、多様な分野へと波及効果があると考えています。また、得意とする研究分野が異なる同世代の中堅研究者3人が中心となって研究を進められ、とてもよい共同研究になったと自負しています。(堀江)

<論文タイトルと著者>

タイトル： Structure and assembly of Borna disease virus 1 nucleoprotein-RNA complexes

(ボルナ病ウイルス1型核タンパク質-RNA複合体の構造と形成過程)

著者： Yukihiro Sugita (杉田征彦) *†, Yuya Hirai (平井悠哉) *†, Shinya H. Goto (後藤真也), Takuro Fujiwara (藤原拓朗), Keizo Tomonaga (朝長啓造), Takeshi Noda (野田岳志), Masayuki Horie (堀江真行) †

* 共同筆頭著者 † 共同責任著者

掲載誌： *Science Advances*

DOI： 10.1126/sciadv.aeb0835

<研究に関するお問い合わせ先>

杉田 征彦 (すぎた ゆきひこ)

京都大学医生物学研究所／大学院生命科学研究科・准教授

E-mail： sugita.yukihiro.8w@kyoto-u.ac.jp X： @yuki_sugi

平井 悠哉 (ひらい ゆうや)
大阪歯科大学歯学部生物学教室・講師
E-mail : hirai-y@cc.osaka-dent.ac.jp

堀江 真行 (ほりえ まさゆき)
大阪公立大学大学院獣医学研究科／大阪国際感染症研究センター・教授
E-mail : mhorie@omu.ac.jp X : @Masayuki_Horie

< 報道に関するお問い合わせ先 >

京都大学 広報室 国際広報班
TEL : 075-753-5729 FAX : 075-753-2094
E-mail : comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

大阪歯科大学 総務課広報担当 担当 : 吉村
TEL : 072-864-3007 FAX : 072-864-3000
E-mail : kouhou@cc.osaka-dent.ac.jp

大阪公立大学 広報課
TEL : 06-6967-1834
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp

科学技術振興機構 広報課
TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432
E-mail : jstkoho@jst.go.jp

< JST 事業に関するお問い合わせ先 >

東出 学信 (ひがしで たかのぶ)
科学技術振興機構 創発的研究推進部
TEL : 03-5214-7276 FAX : 03-6268-9413
E-mail : souhatsu-inquiry@jst.go.jp

< 参考図表 >

モノネガウイルス目に分類されるヒトのウイルス

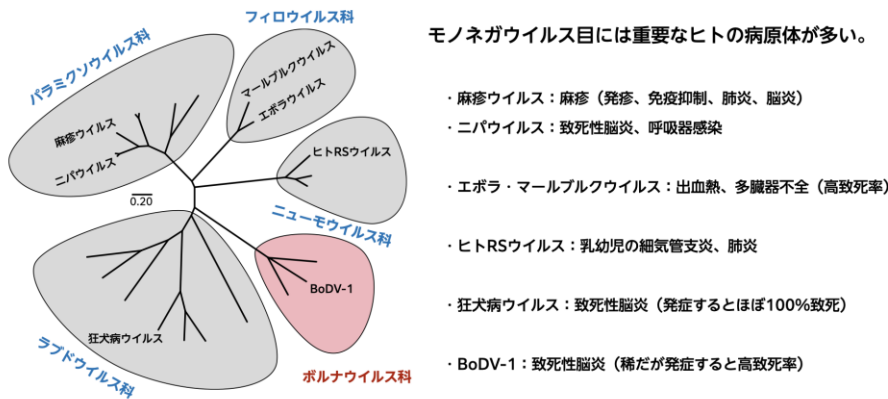


図1：モノネガウイルス目に属するウイルスの近縁関係（進化的なつながり）を示す系統樹

系統樹は、生物の進化的関係を樹状に表した図である。ウイルスの増殖に必要なタンパク質（RNAポリメラーゼ）の配列の類似性に基づいて作成した。©堀江真行/杉田征彦

ボルナ病ウイルス1型の基本構造を解明

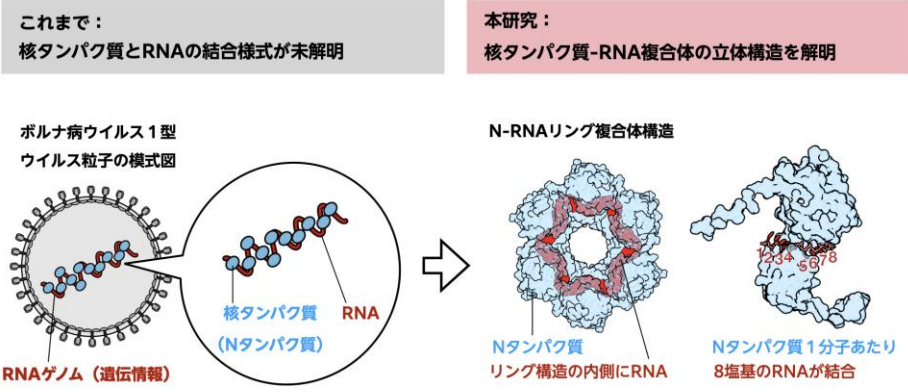


図2：本研究の概要 ©杉田征彦