

宿主エピゲノムを利用した HIV 感染メカニズムの解明

国立国際医療研究センター ウイルス構造機能研究部
町田 晋一



援助期間 2021年4月1日～2022年3月31日
滞在研究機関 Molecular Virology Lab, Institute of Human Genetics (CNRS)
141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier - Cedex 5, France
共同研究者 Dr. Monsef Benkirane

HIV 感染の初期に、HIV RNA ゲノムは二本鎖の HIV DNA に逆転写される。その後、HIV DNA は核内に移行し、HIV インテグラーゼによってヒトゲノムに組み込まれ（インテグレーション）、プロウイルスを形成する。しかし、HIV DNA の一部はインテグレーションされず（uinDNA）、即座にサイレンシングされる（Machida et al., *PNAS*, 2020）。このサイレンシング機構はレトロウイルスにて共通に観察されているが、サイレンシングの分子機構や生物学的意義は不明であった。本研究では、PICh（Proteomics of Isolated Chromatin segments）法と HIV-1 インテグラーゼ変異体を用いた siRNA スクリーニングにより、HIV-1 の uinDNA サイレncing 因子として POLE3 を同定した。さらに、ノックダウンおよびノックアウト実験により、POLE3 が HIV-1 uinDNA の転写抑制因子であり、プロウイルスやプラスミド DNA からの発現にほとんど影響を及ぼさないことが明らかになった。これらの結果は、POLE3 が逆転写によって新規に合成された HIV-1 uinDNA を特異的にサイレンシングすることを示す。加えて、POLE3 の欠損は HIV の複製を阻害することが明らかになった。以上の結果から、POLE3 は HIV-1 uinDNA のサイレンシングに機能すること、さらに、POLE3 欠損は HIV 複製サイクルを抑制することが明らかになった。これまで HIV-1 uinDNA は、HIV の複製には無関係なジャンク DNA と見なされてきた。しかし、本研究結果は、HIV-1 uinDNA のサイレンシングが HIV 複製サイクルにおいて重要な機能を持っていることを示唆している。（Thenin, Machida (Co-first author) et al, *Science Advances*, 2023）

一方、申請者の研究背景として、クライオ電子顕微鏡解析および X 線結晶構造解析によるエピゲノムの構造機能学的研究を行ってきた。そこで、本財団の支援終了後、2022年9月より国立国際医療研究センターにてウイルス構造機能研究部を立ち上げ、上述のウイルス研究と構造解析研究の技術と知識を融合し、HIV や B 型肝炎ウイルス等の難治性ウイルスに関する構造機能研究を進めている。

本発表では、現地の言葉をしゃべれない家族5人でのフランス滞在、海外在住ポストクの日本でのポジション獲得など、留学先での経験に関しても話したい。

【キーワード】 HIV、 エピゲノム、 クロマチン

【参考文献】 -**Machida S (*責任著者)**, Depierre D, Chen HC, Thenin-Houssier S, Petitjean G, Doyen CM, Takaku M, Cuvier O, Benkirane M. Exploring histone loading on HIV DNA reveals a dynamic nucleosome positioning between unintegrated and integrated viral genome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 117, 6822-6830 (2020)

-Thenin-Houssier S, **Machida S (共同第一著者)**, Jahan C, Bonnet-Madin L, Abbou S, Chen HC, Tesfaye R, Cuvier O, Cuvier O, Benkirane M. POLE3 is a repressor of unintegrated linear HIV-1 DNA required for efficient virus integration and escape from innate immune sensing. *Science advances* 9, eadh3642 (2023)