

# 巨大ウイルスの mRNA 翻訳戦略

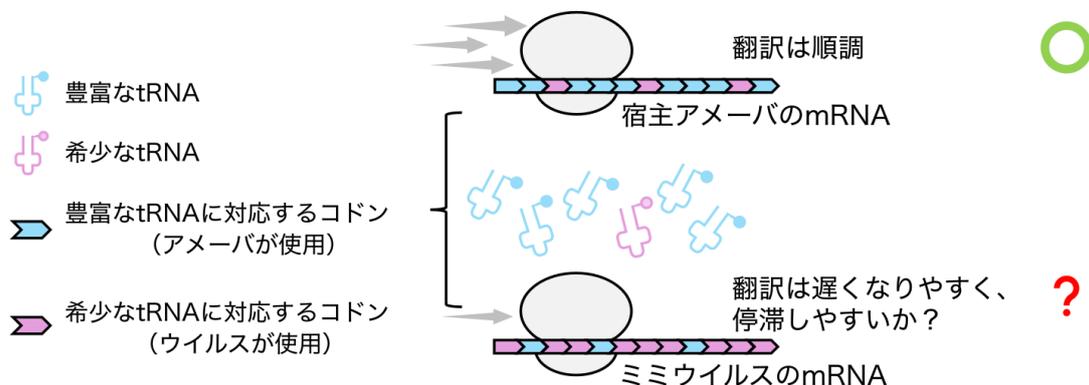
## —局所環境構築を構築し宿主との競争を回避か？—

### 概要

ウイルスは、mRNA からタンパク質を合成するための翻訳システムを保持せず、宿主の翻訳システムに依存しています。張瑞軒 京都大学化学研究所特定研究員、緒方博之 同教授、疋田弘之 同助教（現国立健康危機管理研究機構 主任研究員）、岩崎信太郎 理化学研究所開拓研究所主任研究員、七野悠一 同上級研究員（研究当時、現同客員研究員、現筑波大学医学医療系教授）、ウィーン大学 Anouk Willemsen 博士らの研究チームは、ウイルスが宿主の翻訳システムを細胞内の一部の区画に集積させ、その局所翻訳環境を利用することで、ウイルス遺伝子を効率的に翻訳している可能性を見出しました。

mRNA がタンパク質へ翻訳される過程は、各コドンの使用頻度と tRNA の細胞内濃度とのバランスに影響されます。濃度の低い tRNA に対応するコドンでは、翻訳速度が低下し、mRNA の安定性も損なわれます。しかし、多くのウイルスは宿主の翻訳システムを利用しているにもかかわらず、そのコドン使用頻度が宿主のものから大きく乖離していることが知られていました。本研究では、ウイルスがこの tRNA の供給と mRNA による需要の間のミスマッチをどのように乗り越えているのかという問題に、アメーバを宿主とする巨大ウイルスの一種、ミミウイルスを題材に取り組みました。その結果、ウイルス感染により細胞内 tRNA 組成は大きく変化しないにもかかわらず、ウイルスの mRNA は、宿主の mRNA よりも高い効率で翻訳されることが明らかになりました。研究チームはこの結果から、ウイルスと宿主の mRNA は細胞内の異なる環境で翻訳されているという仮説を立てました。さらに、詳細な蛍光顕微鏡観察を実施し、ウイルスが宿主細胞内の局所領域でウイルスの mRNA を翻訳していることを明らかにしました。ミミウイルスは特殊な翻訳環境を細胞内に形成することで、tRNA の供給と需要のミスマッチを克服している可能性が見えてきました。

本研究成果は、2026 年 1 月 9 日午前 10 時（ロンドン時間）に、国際学術雑誌「Nature Microbiology」において公開されます。



## 1. 背景

細胞内 tRNA プールとコドン使用頻度のバランスは、mRNA の効率的な翻訳効率に影響します。そのため、生物におけるコドン使用頻度と tRNA プールは共進化し、調和がとれていると考えられています。しかし、巨大ウイルスの一種である、ミミウイルスをはじめとした多くのウイルスで、遺伝子の翻訳を宿主の翻訳システムに依存しているにもかかわらず、コドン使用頻度が宿主のものから大きく乖離しています。そこで研究チームは、細胞内の tRNA 供給とウイルスによる tRNA 需要との間のミスマッチをウイルスがどのように乗り越えているのかという問題に取り組みました。

## 2. 研究手法・成果

本研究では リボソームプロファイリング法 を用いて、感染細胞中の mRNA の翻訳動態を評価しました。リボソームプロファイリング法は、翻訳中の mRNA 領域（フットプリント）を捕捉する技術です。mRNA 上の特定領域のフットプリント密度が高いほど、その場所でのリボソームの移動速度が遅く、リボソームの停滞が起こっていることが示唆されます。研究チームは、mRNA 上でリボソームが一時的に停滞している位置の割合を定量化することで、ウイルスと宿主の mRNA 翻訳の円滑さを評価しました。その結果、ウイルスの mRNA は宿主内で供給量の少ない tRNA を高頻度で使用しているにもかかわらず、リボソームの停滞は宿主の mRNA よりも少ないことが判明

しました(図 1A)。研究チームはこの結果を説明するために、細胞内の各 tRNA の濃度がウイルス mRNA の翻訳を促進するように感染過程で改変された可能性を検討しました。しかし、tRNA-seq 法により tRNA の細胞内組成を決定したところ、各 tRNA の相対濃度に大きな変動は認められず上記の可能性は否定されました(図 1B)。

そこで今度は、上述のフットプリントの長さを解析し、宿主とウイルスの mRNA に関して、tRNA のアクセシビリティ を評価しました。通常、濃度の低い tRNA に対応するコドンを翻訳する際には、リボソームの A 部位が空になる割合が高くなり、短いフットプリントが増加します。予想通り、宿主細胞では、濃度の低い tRNA に対応するコドンでは、濃度の高い tRNA に対応するコドンよりも、短いフットプリントの割合が高いことが示されました(図 2A)。しかし、ウイルス mRNA に関しては予想に反して、フットプリントの長さには差はありませんでした(図 2B)。これは、細胞内で濃度の低い tRNA 種に対してもウイルスの mRNA が高いアクセシビリティを保持していることを示しています。研究チームはこの予想外の結果を説明する仮説として、ウイルスの遺伝子を翻訳するシステムが宿主遺伝子の翻訳環境と異なる可能性を考えました。

そこで、研究チームは、高度な蛍光顕微鏡観察法（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、FUNCAT 技術を用いた観察法）を駆使することにより、ウイルスの mRNA、宿主のリボソーム RNA、そして新たに合成されたポリペプチド鎖が、全てウイルス工場の周辺に共局在していることを発見しました。これは、ウイルスが宿

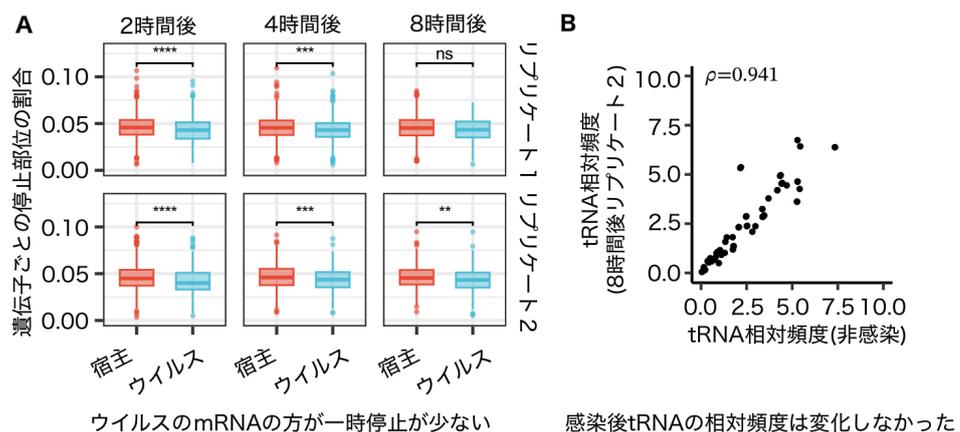
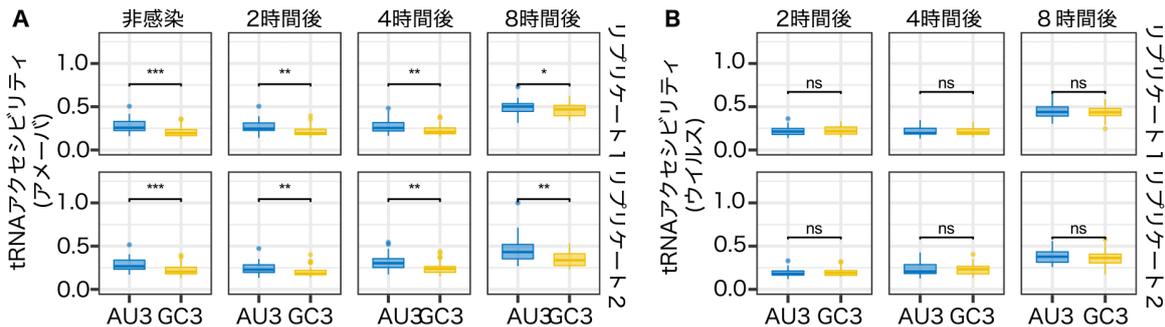


図 1. (A) 遺伝子ごとのリボソームの一時停滞の割合; (B) tRNA 相対頻度の変化.  $p$  値は、片側ウィルコクソン順位和検定によって算出. \*:  $p$ -value < 0.05; \*\*:  $p$ -value < 0.01; \*\*\*:  $p$ -value < 0.001, \*\*\*\*:  $p$ -value < 0.0001, ns: 有意差なし.

主細胞内に構築しているウイルス専用の局所環境の周辺で、翻訳が起きていることを示しています。この局在化により、ウイルスが必要な tRNA などの翻訳関連因子も局所的に濃縮され、ウイルス遺伝子の翻訳が効率化されている可能性が見えてきました。

さらに本研究では、宿主が高頻度で使用するコドンは、対応する tRNA の濃度が高いものの、同時に宿主との激しい競争に直面することも明らかになりました。一方、宿主において低頻度のコドンは、宿主との競争において有利である可能性が示されました。研究チームは、ウイルスにおける宿主と異なるコドン頻度は、翻訳システムにおける宿主との激しい競争を回避するための進化戦略ではないかとも提唱しています。



AU3: AまたはUで終わるコドン。ウイルスによって頻繁に使用される;  
GC3: AまたはUで終わるコドン。宿主によって頻繁に使用される。  
AU3コドンは、宿主mRNAではtRNAアクセシビリティが低い。しかしウイルスmRNAではtRNAアクセシビリティが高い。

図 2. tRNA のアクセシビリティ. (A) アメーバ; (B) ウイルス.  $p$  値は、片側ウィルコクソン順位和検定によって算出. \*:  $p$ -value < 0.05; \*\*:  $p$ -value < 0.01, \*\*\*:  $p$ -value < 0.001, \*\*\*\*:  $p$ -value < 0.0001, ns: 有意差なし.

### 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、ウイルスが tRNA の供給と需要のミスマッチを克服するために、ウイルス独自の翻訳の場を作る可能性を示しました。従来、コドンと tRNA プールは調和的な共進化をすると考えられてきましたが、本研究により、局在化による翻訳の効率化が宿主との競争回避を目指した非調和的な進化を可能にするという新たな仮説が生まれました。この局所翻訳は、ミミウイルスだけでなく、他のウイルス (例えばボックスウイルスなど、同様にウイルス工場を形成するウイルス) にも共通する普遍的な戦略である可能性があり、ウイルス感染過程における翻訳制御の理解を大きく進展させ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、日本学術振興会 (JP23KJ1258: 研究代表者 張瑞軒)、日本笹川科学助成 (2022-4103: 研究代表者 張瑞軒)、RIKEN TRIP initiative (AGIS\*・細胞応答モデル開発) (参画研究者 岩崎信太郎)、JST 科学技術イノベーション創出に向けた大学フェロシップ創設事業 (JPMJFS2123: 研究代表者 張瑞軒)、科学研究費補助金・基盤研究(A,B) (JP22H00384、JP18H02279: 研究代表者 緒方博之)、学術変革領域研究 (A)「時間タンパク質学: 翻訳速度の大規模並列網羅解析」(JP24H02307: 研究代表者 岩崎信太郎)、Marie Skłodowska-Curie grant agreement (No. 891572: 研究代表者 Anouk Willemsen)、European Union ERC CHIMERA (101039843: 研究代表者 Anouk Willemsen)、京都大学化学研究所国際共同利用・共同研究拠点により支援を受けました。

\*AGIS: Advanced General Intelligence for Science Program (科学研究基盤モデル開発プログラム)

## <用語解説>

コドン：mRNA 上の連続した 3 塩基の組み合わせで、タンパク質合成の際、対応する tRNA と結合してポリペプチド鎖に取り込まれるアミノ酸の種類を指定する。例えば、ACU はトレオニンに翻訳される。

ミミウイルス：アメーバを宿主とするウイルスで、約 120 万塩基対のゲノムを保持し、ウイルス粒子径は 750 nm である。ウイルスとしては例外的に tRNA や翻訳関連のタンパク質をコードする遺伝子を少数ながら保持する。

リボソーム：mRNA 上の遺伝情報（コドンの並び）に基づき、アミノ酸が結合した tRNA（アミノアシル tRNA）と結合し、タンパク質を合成する細胞内翻訳装置。

リボソームプロファイリング：組織から翻訳装置であるリボソームを抽出し、リボソームと結合している mRNA 配列を同定することで、どの遺伝子がどの程度の効率で翻訳されているかを定量する解析法。リボソームは大きな複合体であるため、一定の mRNA 領域を覆うように結合する。リボソームと mRNA の複合体を RNA 分解酵素で処理すると、リボソームが保護する mRNA 断片（フットプリント）だけが分解されずに回収される。

tRNA のアクセシビリティ：mRNA のコドンに対応したアミノアシル tRNA がリボソームに結合している程度を評価する指標。長いリボソームフットプリントは tRNA がリボソームの A 部位に結合した状態に対応し、短いフットプリントは A 部位が空の（tRNA が欠乏している）状態に対応する。長短のフットプリントの頻度に基づき tRNA のアクセシビリティが計算される。

A 部位：リボソームには 3 つの tRNA 結合部位が存在する。A 部位はアミノアシル tRNA 結合部位、P 部位はペプチジル tRNA 結合部位、E 部位は tRNA がリボソームから解離する部位。

蛍光 in situ ハイブリダイゼーション：蛍光物質をつけたプローブ（標的遺伝子と相補的な塩基配列を有する合成核酸）を標的遺伝子と結合させ、蛍光顕微鏡下で可視化する手法。本研究では、ウイルス mRNA と宿主 rRNA を標的としてプローブを設計した。

FUNCAT：Fluorescent Non-canonical Amino acid Tagging（蛍光非標準アミノ酸標識法）。細胞がタンパク質を合成する際に、標準的なアミノ酸の代わりに、アジド基やアルキン基などの小さな化学的官能基を持つ非標準アミノ酸（例えば、メチオニンアナログの L-ホモプロパルギルグリシン（HPG）やアジドホモアラニン（AHA））を取り込ませる。その後、クリックケミストリーを用いて、これらの官能基に蛍光色素を結合させることで、新しく合成されたタンパク質のみを蛍光標識して可視化することができる。

ウイルス工場：巨大ウイルスが感染過程で細胞内に形成する特異的なオルガネラ様構造。ウイルス工場内部でウイルスの DNA 複製と転写が行われる。

## <研究者のコメント>

本研究では、マルチオミクス解析と顕微鏡観察を通じて、ウイルス感染細胞における不均一な特徴を発見し、「ウイルスは自身の遺伝子翻訳を助けるために、特殊な局所環境を作り出している可能性がある」という仮説を提唱しました。今後は、近接ラベリング技術を活用することで、細胞内の不均一性とその生物学的意義を、より系統的かつ包括的に定量化できると期待されます。（張瑞軒）

ウイルスにおける tRNA の供給と需要の間のミスマッチは、突然変異圧による受身的な進化の結果と考えていました。しかし、今回の研究により競合回避戦略の結果としてウイルスのコドン利用頻度が決定される、つまりウイルスは積極的に宿主と異なるコドンを利用している可能性が見えてきました。（緒方博之）

<論文タイトルと著者>

タイトル : A giant virus forms a specialized subcellular environment within its amoeba host for efficient translation

著者 : Ruixuan Zhang\*, Lotte Mayer\*, Hiroyuki Hikida, Yuichi Shichino, Mari Mito, Anouk Willemsen, Shintaro Iwasaki †, Hiroyuki Ogata † (\*共同筆頭著者、† 共同責任著者)

掲載誌 : Nature Microbiology      DOI : 10.1038/s41564-025-02234-x