



千葉大学
CHIBA UNIVERSITY



神戸大学

令和 7 年 5 月 1 日
国立大学法人千葉大学
国立大学法人神戸大学

SARS-CoV-2 のゲノム合成に対する RNA 損傷の影響を解明

～酸化ストレスはウイルス複製の障害か、それとも変異の原動力か？～

千葉大学大学院理学研究院の佐々彰准教授と同大融合理工学府博士後期課程 2 年の赤川真崇氏は、神戸大学バイオシグナル総合研究センターの菅澤 薫教授との共同研究で、活性酸素種 (ROS) ^{注1)} による RNA ^{注2)} の損傷が、新型コロナウイルス (以下、SARS-CoV-2) のゲノム RNA ^{注3)} の複製反応を妨げ、突然変異を引き起こすメカニズムを世界で初めて解明しました。

本研究により、酸化ストレスは SARS-CoV-2 のゲノム RNA 複製を妨げる障害要因であると同時に、変異を促進する要因にもなり得ることが示唆されました。本研究は、RNA の酸化が SARS-CoV-2 のゲノム変異を引き起こすメカニズムを明確に示した初めての報告であり、RNA ウイルスの変異予測や新たな抗ウイルス治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌 Journal of Biological Chemistry にて 4 月 16 日に公開されました。

■研究の背景

生物のゲノムは DNA から構成されますが、一部のウイルスは RNA をゲノムに持ちます。RNA の塩基配列は、アデノシン (A) ^{注4)}、シチジン (C) ^{注5)}、グアノシン (G) ^{注6)}、ウリジン (U) ^{注7)} の 4 つのヌクレオシドから成り立っています。しかし RNA ウイルスのゲノムには、RNA 配列が書き換わる「突然変異」が頻繁に生じることが知られており、これがワクチンや抗ウイルス薬の開発を難しくする要因となっています。SARS-CoV-2 は、一本鎖の RNA をゲノムとして持ち (図 1)、これまでに①C → U、②G → U、③A → G といった突然変異が報告されています。このうち、①C → U と③A → G の変異は、宿主細胞内に存在する RNA 編集酵素の働きによって生じることが明らかになっています。しかし、②G → U の変異がどのようにして生じるのかは、これまで不明でした。

ウイルス感染によって、宿主の細胞では活性酸素種 (ROS) の産生が増加することが知られています。ROS は細胞内のさまざまな分子に酸化損傷を与えることから、ウイルス RNA に対しても損傷を引き起こす可能性があります。しかし、こうした RNA の酸化損傷がウイルスの突然変異にどのように関与するのかについては、これまでほとんど研究が行われていませんでした。

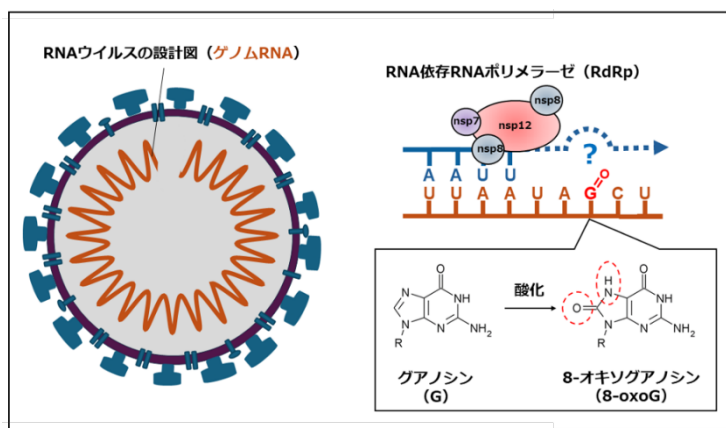


図 1 : SARS-CoV-2 の RNA 合成と酸化損傷

■研究の成果

SARS-CoV-2 のゲノム RNA の複製は、ウイルス由来の酵素である「RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (以下、RdRp) ^{注8)}」が担っています (図 1)。RdRp は、既存のゲノム RNA を鋳型とし、A に対して U、G に対して C を取り込むことで相補的な RNA を新たに合成します。本研究では、ROS による主要な RNA 損傷であるグアノシン (G) の酸化により生じる 8-オキソグアノシン (8-oxoG) に着目し、RdRp が 8-oxoG を鋳型とした際の RNA 合成の挙動や変異誘発メカニズムを解析しました。

SARS-CoV-2 の RdRp は、ウイルスが持つ 3 種類のタンパク質—nsp7 (1 分子)、nsp8 (2 分子)、nsp12 (1 分子) —の計 4 分子が結合した複合体として機能します。本研究では、遺伝子組換え大腸菌を使って発現・精製して SARS-CoV-2 の RdRp 複合体を再構成し、人工的に化学合成した 8-oxoG を含む RNA を鋳型として、試験管内で RNA 合成反応を再現しました。その結果、8-oxoG は RdRp の酵素活性を著しく阻害し、RdRp は 8-oxoG の直前で RNA 合成を停止することが分かりました。これは、ROS による RNA の酸化が SARS-CoV-2 の複製を強く阻害する要因になり得ることを示しています。一方で、一部の RdRp は 8-oxoG を乗り越えて RNA 合成を再開することが観察されました。

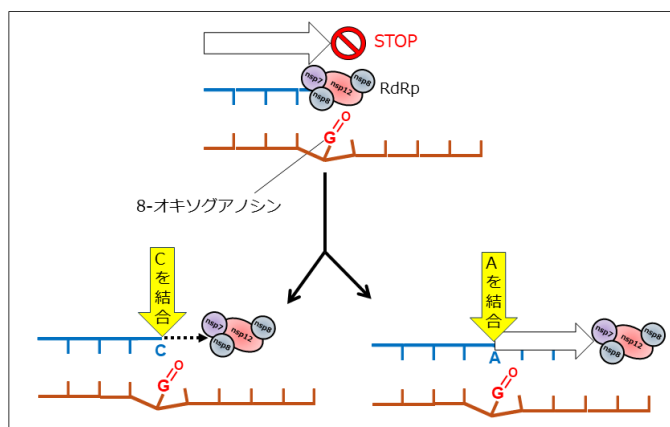


図 2 : 8-oxoG が RdRp の RNA 合成に与える影響

さらに詳細に解析したところ、RdRp が 8-oxoG に対して正しいヌクレオシドである C を取り込んだ場合は再び反応が停止する(図 2 左下)のに対し、誤ったヌクレオシドである A を取り込んだ場合には RNA 合成を継続できることが分かりました(図 2 右下)。その結果、新たに合成された RNA では、C よりも A が 7 倍高い頻度で誤って取り込まれていたことが判明しました。次の RNA 複製の過程で A に対しては U が取り込まれるため、最終的に RNA 配列が G → U に変異することになります。本研究により、RNA の酸化が SARS-CoV-2 の複製に及ぼす影響がはじめて明確になりました。

■今後の展望

本成果は、ウイルスゲノムの変異メカニズムに新たな視点を提供し、今後の変異予測や抗ウイルス戦略の開発への貢献が期待されます。例えば、RNA の酸化レベルを調節する低分子化合物が SARS-CoV-2 のゲノム複製に影響を与え、新規治療法として応用できる可能性が考えられます。一方で、ROS の増加が RNA ウイルスの増殖を促進するとの報告もあるため、ROS がウイルスに与える影響については慎重な評価が必要です。今後、ウイルスにおけるゲノム損傷応答のメカニズムを解明することで、より効果的な抗ウイルス戦略の開発につながることを期待されます。

■用語解説

注 1) 活性酸素種 (ROS) : Reactive Oxygen Species の略称で、酸素分子が部分的に還元されて生じる反応性の高い分子種の総称。これらは細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝や、炎症反応、紫外線・放射線照射、化学物質の曝露などによって生じる。

注 2) RNA : 「リボ核酸」の略称で、DNA (デオキシリボ核酸) と同様に生体内での遺伝情報の伝達や発現に関わる分子である。

注 3) ゲノム RNA : ウイルスのなかでも特に RNA ウイルスにおいて、遺伝情報を担う RNA 分子のことを指す。ゲノム RNA はウイルス粒子の中に封入されており、感染後は宿主細胞内でウイルス自身の複製やタンパク質合成に使われる。

注 4) アデノシン (A) : 塩基のアデニンと糖 (以下、リボース) が結合した構造を持つ。

注 5) シチジン (C) : 塩基のシトシンとリボースが結合した構造を持つ。

注 6) グアノシン (G) : RNA を構成する 4 種類のヌクレオシドの一つ。グアノシンの 8 位の炭素原子に酸素が付加されることで 8-オキシグアノシンが生成される。

注 7) ウリジン (U) : 塩基のウラシルと糖 (リボース) が結合した構造を持つ。

注 8) RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (RdRp) : RNA を鋳型として RNA を合成するタンパク質。おもに RNA ウイルスが保有しており、RNA ウイルスの複製に必要な不可欠な酵素である。RdRp は宿主細胞には通常存在せず、ウイルスが自らの複製に利用する点で、抗ウイルス薬の標的にもなっている。

■研究プロジェクト

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- ・ 神戸大学バイオシグナル総合研究センター 共同利用研究 201015
- ・ 科学技術振興機構 A-STEP トライアウトタイプ JPMJTM20L8
- ・ 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B) 22H03748
- ・ 興和生命科学振興財団 研究助成

■論文情報

タイトル : Impact of an oxidative RNA lesion on in vitro replication catalyzed by SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase

著者 : Masataka Akagawa, Kaoru Sugasawa, Kiyoe Ura, Akira Sassa

雑誌 : Journal of Biological Chemistry

DOI : 10.1016/j.jbc.2025.108512

＜研究に関するお問い合わせ＞

千葉大学大学院理学研究院 准教授 佐々彰

TEL: 043-290-2776 メール: a-sassa@chiba-u.jp

＜広報に関するお問い合わせ＞

千葉大学広報室

TEL : 043-290-2018 メール: koho-press@chiba-u.jp

神戸大学総務部広報課

TEL : 078-803-5106 メール : ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp