

PRESS RELEASE

2025年12月5日
理化学研究所、兵庫県立大学
名古屋大学、筑波大学

C型肝炎ウィルスはヒトの翻訳開始因子を巧妙に利用する

—翻訳開始因子 eIF3 が翻訳開始後も働くことを示す新構造—

概要

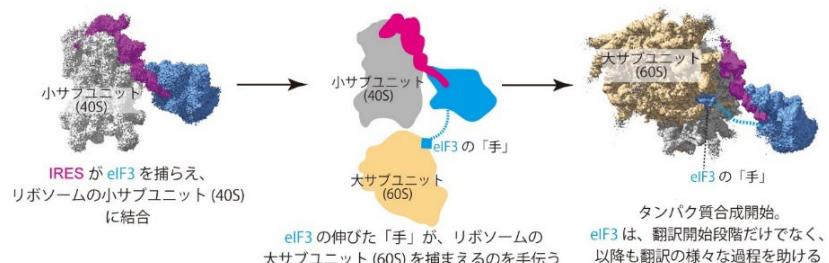
理化学研究所（理研）生命医科学研究センター翻訳構造解析研究チームの伊藤拓宏チームディレクター（生命機能科学研究センター構造生命科学／細胞生物学連携チーム上級研究員）、岩崎わかな専任研究員、柏木一宏研究員、プロテオーム恒常性研究ユニットの今見考志ユニットリーダー、開拓研究所岩崎 RNA システム生化学研究室の岩崎信太郎主任研究員、七野悠一上級研究員（研究当時、現客員研究員、筑波大学医学医療系教授）、兵庫県立大学大学院工学研究科の今高寛晃教授、町田幸大准教授、名古屋大学大学院理学研究科の松本有樹修教授らの共同研究グループは、C型肝炎ウィルス（HCV）^[1]が、ヒトの翻訳開始因子 eIF3^[2]を利用してウイルスタンパク質を効率的に產生させる構造的な仕組みを明らかにしました。

本研究成果は、タンパク質合成における eIF3 の多彩な機能の理解につながり、新たな抗ウイルス薬の開発などに貢献すると期待されます。

ウイルスは、宿主（感染細胞）の翻訳装置リボソーム^[3]を使って、ウイルスの複製に必要なタンパク質を合成させます。HCV は RNA ゲノム^[1]の最上流にある「IRES^[4]」と呼ばれる領域で宿主の翻訳開始因子 eIF3 と結合し、宿主リボソームを乗っ取りますが、eIF3 との結合様式や作用についての詳細は不明でした。

今回、共同研究グループは、HCV IRES とヒト eIF3、ヒトリボソームの複合体の立体構造をクライオ電子顕微鏡^[5]により明らかにしました。さらに、eIF3 が翻訳の開始だけでなく、その後の伸長反応などにも働くことを示唆する新たな構造を得ました。

本研究は、科学雑誌『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)』オンライン版（12月3日付）に掲載されました。



HCV IRES が eIF3 を利用して翻訳を行う際の複合体の構造

背景

生物は、自身の設計図となるゲノムを持っています。ゲノムから、生存に必要なタンパク質の情報（遺伝情報）を抽出したメッセンジャーRNA（mRNA）がつくれられます。通常、真核生物のmRNAには5'末端にキャップ^[6]と呼ばれる修飾構造があり、翻訳開始因子群がキャップを認識し、mRNAをリボソームと呼ばれるタンパク質工場へ運びこみます。リボソームは、大きなサブユニット^[7]（60S）と小さなサブユニット（40S）から成る巨大なRNA・タンパク質複合体で、mRNAの情報を認識して、情報通りの順番にアミノ酸を連結させてタンパク質を合成します。この反応は、「翻訳」と呼ばれます。

翻訳を開始するに当たっては、mRNAや、最初のアミノ酸を運ぶ開始tRNA^[3]を、リボソームの小サブユニット（40S）上の正しい位置へ誘導することが必要です。その過程は、多数の翻訳開始因子群が協力し合う複雑なものです。このうち、13個ものサブユニットから成る最大の翻訳開始因子eIF3は、他の翻訳開始因子群と相互作用し、これらを適切に協調させる中心的な役割を担っています。開始tRNAとmRNAが小サブユニット（40S）上の正しい位置に結合した後は、さらに翻訳開始因子の助けを借りて大サブユニット（60S）が小サブユニット（40S）上へ結合し、翻訳反応がスタートします（図1）。

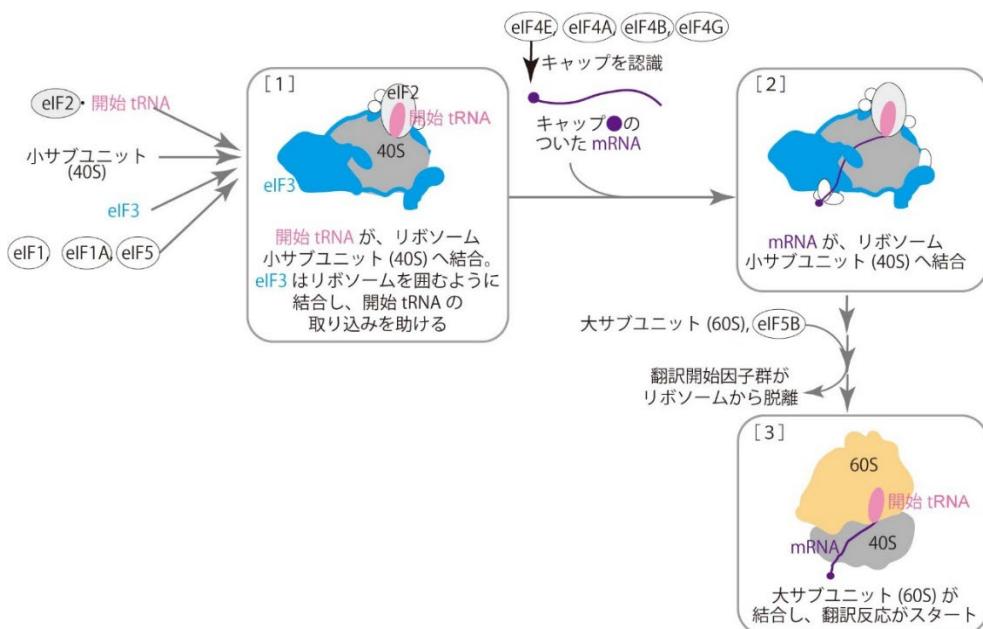


図1 真核生物の翻訳開始反応の模式図

多数の翻訳開始因子群（eukaryotic initiation factors: eIFで始まる略称で図中に表示）の働きにより、翻訳が開始されるまでの模式図。eIF3を水色で、それ以外の翻訳開始因子群を白い楕円（だえん）で表示。まず翻訳開始因子群により開始tRNA（ピンク）が小サブユニット（40S）（グレー）に呼び込まれ（[1]）、さらに、mRNAの5'末端にあるキャップと呼ばれる修飾構造を別の翻訳開始因子が認識し、mRNAも小サブユニット（40S）へ運び込まれる（[2]）。続いてeIF5Bの働きにより、大サブユニット（60S）（黄色）が小サブユニット（40S）に結合し、翻訳反応がスタートする（[3]）。以上の過程において、eIF3はリボソームを取り囲むように結合して他の翻訳開始因子群の足場となり、これらを協調させる中心的な役割を担う。

一方、C型肝炎ウイルス（HCV）などの一本鎖（+）RNAウイルスの多くは、キャップを持たない代わりに、RNAゲノムの最上流にIRESと呼ばれる領域を持ちます。IRES領域のRNAは折り畳まれて複雑な立体構造を形成することで、宿主リボソームの小サブユニット（40S）を捕まえます。続いて、IRESの下流にあるタンパク質情報の乗ったRNA領域をリボソーム上へ誘導し、宿主の翻訳開始因子群を利用して開始tRNAやリボソームの大サブユニット（60S）を呼び込み、翻訳伸長反応をスタートさせます。翻訳構造解析研究チームを主体とした共同研究グループは、HCV IRESが、翻訳反応に参加していない遊離状態の小サブユニット（40S）を捕まえるだけでなく、ヒトmRNAを翻訳中のリボソームをも乗っ取り、ウイルスタンパク質の翻訳に利用することを既に発表しています^{注)}。

通常の真核細胞の翻訳におけるeIF3の重要性は以前から知られており、HCV IRESがeIF3に結合することも知られていました。しかし、HCV IRESがeIF3とどのように結合し、どのようにeIF3をウイルスタンパク質の翻訳に利用しているのか、ということは謎でした。

注) 2019年5月14日プレスリリース「ウイルスが宿主細胞の翻訳装置を乗っ取る仕組み」
https://www.riken.jp/press/2019/20190514_1/index.html

研究手法と成果

共同研究グループは、HCV IRESとリボソーム、eIF3などさまざまな翻訳因子群を合成・精製し、試験管内で混ぜ合わせた複合体をクライオ電子顕微鏡で観察しました。翻訳開始段階に相当する複合体の構造解析を行った結果、IRESがeIF3と共にリボソームの小サブユニット（40S）に結合し、他の翻訳開始因子群と共に開始tRNAやIRES下流のウイルスmRNAを段階的に小サブユニット（40S）上へ導いていく過程の立体構造を得ることができました（図2）。さらに本研究では、翻訳開始段階だけでなく、翻訳が進んでいる（ポリペプチド鎖が伸長中の）リボソームにeIF3が結合した構造も、初めて得ることができました（図2右下）。予想外だったことに、このときeIF3のサブユニットの一部がeIF3コア（eIF3のサブユニット群のうちで構造的に中核となる部分）から離れて、リボソームの大サブユニット（60S）に結合していることが初めて分かりました（図2右下）。eIF3のこの一部分は、eIF3コアから「手」のように伸びて、大サブユニット（60S）を小サブユニット（40S）へ結合させるのを助けていると考えられます（p.1概要図参照）。図1に示したように、ウイルスとは関係ない通常の翻訳反応においても、翻訳開始・停止後の再開始などの際に大サブユニット（60S）を小サブユニット（40S）上へ結合させることが必要になりますが、このeIF3コアから伸びた「手」はそれを助けていると考えられます。

報道解禁なし

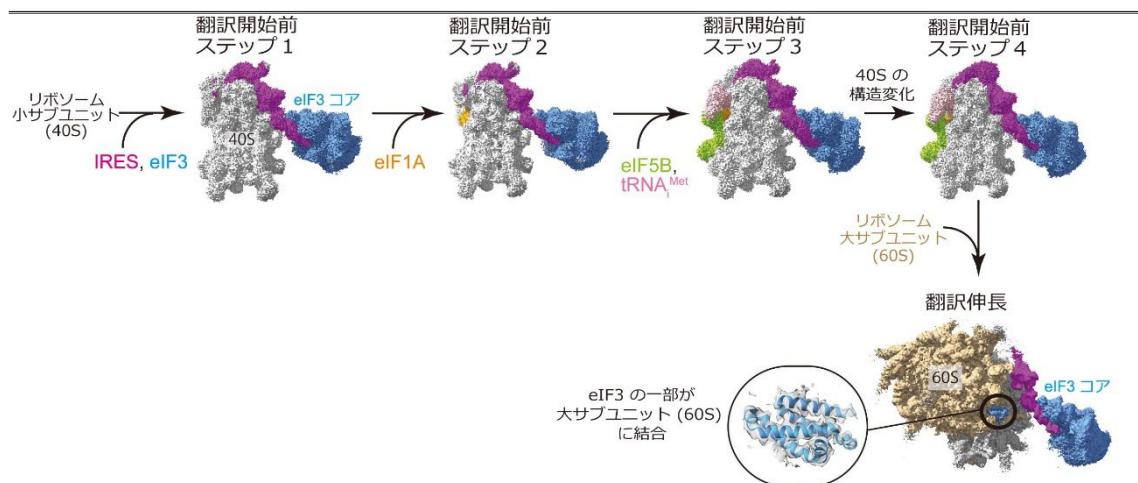


図 2 HCV IRES 依存的な翻訳開始・伸長の各段階の複合体の立体構造

試験管内で再構成した HCV IRES とリボソーム、翻訳開始因子群（eIF で始まる略称で図中に記載）の複合体のクライオ電子顕微鏡解析。図中の eIF1A、eIF5B は、eIF3 と同様に翻訳開始因子の一種。tRNA_{Met} は、翻訳開始のためのアミノ酸（メチオニン）を運ぶ開始 tRNA。翻訳開始前に IRES と共に小サブユニット（40S）に結合した eIF3 は、ステップ 4 の後には大サブユニット（60S）と結合し、大サブユニット（60S）と小サブユニット（40S）の結合を助けていると考えられる。

ヒトのキャップ付き mRNA の通常の翻訳においては、eIF3 のコアと呼ばれるサブユニット群と、それ以外のノンコアサブユニット群がリボソームの小サブユニット（40S）を取り囲むように結合しています（図 3 左）。しかし、今回得られた構造では、HCV IRES が、小サブユニット（40S）と eIF3 コアの間に、両者を隔てるように結合していました（図 3 中央・右）。この状態になると、小サブユニット（40S）と eIF3 コアが結合できなくなってしまうため、ヒト mRNA の翻訳は阻害されることになります。一方、eIF3 のノンコアサブユニットは、キャップの付いた宿主 mRNA の翻訳開始複合体（図 3 左）と同様に、小サブユニット（40S）に結合できることが、質量分析により示唆されました（図 3 中央・右）。つまり、HCV IRES に捕らえられたリボソーム上では、eIF3 コアは通常のヒト mRNA 翻訳開始複合体とは異なる位置にあるにもかかわらず、eIF3 のコア以外のサブユニットはリボソームにアクセス可能な状態にあり、翻訳の開始のみならず、その後の翻訳伸長・終結・再開始を促進できることが示唆されました。HCV IRES は、eIF3 を巧みに利用することにより、宿主のタンパク質合成を阻害するとともに、ウイルスタンパク質の合成を促進していることになります。

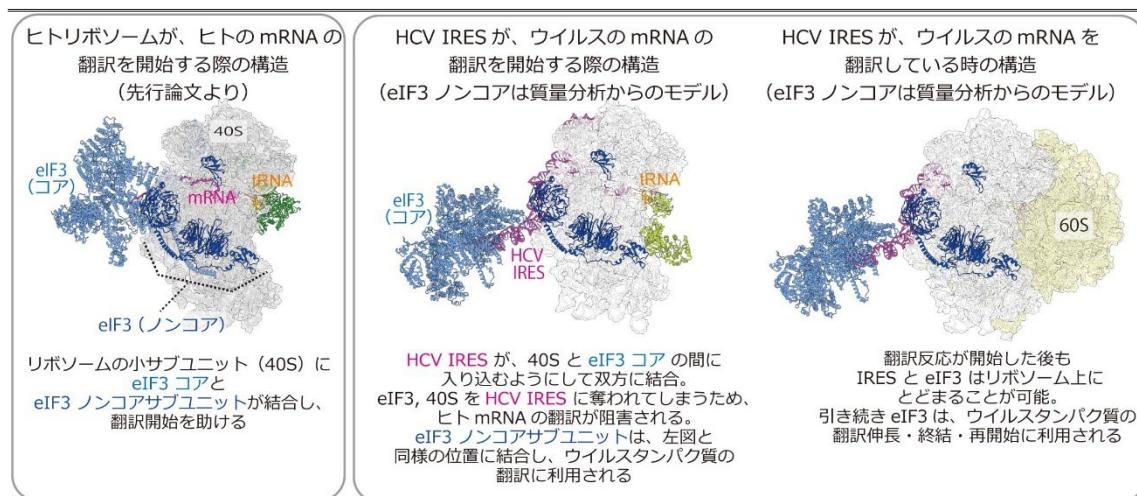


図3 ヒト mRNA の翻訳と HCV ウィルス mRNA の翻訳における eIF3 構造の違い

三個の図は全て、リボソームの小サブユニット (40S) の向きをそろえて表示している。左の図は、タンパク質構造データバンク (<https://www.rcsb.org/>) に登録されているヒト β グロビン mRNA の翻訳開始複合体の構造。中央・右の図は、HCV IRES に依存したウイルス mRNA の翻訳開始時と翻訳伸長時の複合体の立体構造。クライオ電子顕微鏡データからは eIF3 のコア以外のサブユニットの明瞭なマップは得られなかった。しかし、複合体を化学的に架橋し質量分析を行ったところ、コア以外の eIF3 サブユニットが、リボソームの小サブユニット (40S) に、左図と同様に結合することが示唆された。

今後の期待

本研究により、ウイルスの IRES が eIF3 を巧妙に利用する構造的な仕組みが明らかになりました。eIF3 は翻訳開始因子という名称ですが、実際は、ヒト mRNA の翻訳において、翻訳開始段階のみならず、その後の伸長段階においてもリボソーム上にとどまり、リボソームの品質を管理する因子や、新生タンパク質の折り畳みや移送を助ける因子を適宜リボソーム上へ呼び込む役割などを担うことが明らかになってきています。本研究で示された eIF3 のサブユニット配置は、eIF3 の多彩な機能がどのように発揮されているかを今後解明していく上で、大きなヒントとなると期待されます。

本研究では、HCV IRES 中のヘアピン構造^[4]が eIF3 コアを捕らえている状態が初めて観察されました。このようなヘアピン構造は、ヒトの転写因子 c-Jun^[8]の mRNA にも存在すると予測されています。c-Jun の mRNA は通常の mRNA とは異なり、キャップにより翻訳開始されるのではなく、ヘアピン部分を eIF3 が認識することにより翻訳が開始されます。ウイルスは宿主を模倣し、自身の増殖のために巧妙に宿主を利用していますが、ウイルスについて新しい知見を得ることは、逆に、宿主（ヒト）の生命現象について新たな知見を得ることにもつながります。

論文情報

＜タイトル＞

Structural Insights into the Role of eIF3 in Translation Mediated by the HCV IRES

<著者名>

Wakana Iwasaki, Kazuhiro Kashiwagi, Ayako Sakamoto, Madoka Nishimoto, Mari Takahashi, Kodai Machida, Hiroaki Imataka, Akinobu Matsumoto, Yuichi Shichino, Shintaro Iwasaki, Koshi Imami, and Takuhiro Ito

<雑誌>

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

<DOI>

[10.1073/pnas.2505538122](https://doi.org/10.1073/pnas.2505538122)

補足説明

[1] C型肝炎ウイルス (HCV)、RNA ゲノム

C型肝炎ウイルスは1本鎖 RNAウイルスで、約9.6kb (kb:1,000 塩基対) のゲノム (RNA ゲノム) が三つの構造タンパク質 (ウイルスの形を形成する部品) と七つの非構造タンパク質 (ウイルスが増殖するために必要なタンパク質) をコードしている。通常、ヒトとチンパンジーにしか感染することができず、毎年の新規感染患者数は、全世界で約100万人と推定されている (WHO: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>)。HCVはhepatitis C virusの略。

[2] 翻訳開始因子 eIF3

細胞内でタンパク質の合成 (翻訳) を行うリボソームが、合成を開始する際に協調的に働くタンパク質を翻訳開始因子と呼び、さまざまな種類 (翻訳開始因子群) が存在する。真核生物の翻訳開始因子は真核生物型開始因子 (eukaryotic initiation factor: eIF) と呼ばれる。eIF3は、コアと呼ばれる8個のサブユニット群と、それ以外の5個のサブユニット群から成る、最も大きな翻訳開始因子。

[3] リボソーム、開始 tRNA

リボソームは、mRNAにコードされた遺伝子情報を、タンパク質を構成するアミノ酸の配列へと「翻訳」する、細胞内のタンパク質合成功場。複雑に折り畳まれたRNAと、多数のタンパク質から構成される巨大なRNA・タンパク質複合体。大サブユニットと小サブユニットの二つのサブユニットから構成され、真核生物の場合はそれぞれ大サブユニット (60S) と小サブユニット (40S) と呼ばれる。翻訳開始用のメチオニンを運ぶtRNA (開始tRNA) は、小サブユニット (40S) に結合する。

[4] IRES、ヘアピン構造

通常、真核生物において翻訳が開始される際は、mRNAの5'末端のキャップ ([6]参照) 構造を翻訳開始因子が認識し、mRNAをリボソームへ運び込む。一方、一部のRNAウイルスなどは、キャップの代わりにIRES (Internal Ribosome Entry Site)と呼ばれる特殊なRNA配列を持つ。IRESにおいては、塩基同士 (アデニン (A) とウラシル (U)、シトシン (C) とグアニン (G)) がさまざまなパターンで水素結合したユニット (水素結合の組み方の違いにより、ヘアピン構造やシュードノット構造などと呼ばれる) が組み合わさり、複雑な立体構造を形成する。IRESの立体構造は機能を高めるために進化してきたと考えられ、通常のキャップ付きmRNAに比べて少数の翻訳開始因子しか必要とせずに、リボソームに結合して翻訳を開始させることができます。

きる。

[5] クライオ電子顕微鏡

生体試料を液体エタンにより急速凍結し、ガラス状の氷に閉じ込め、透過型電子顕微鏡を用いて直接観察する手法。画像処理技術を駆使することで、リボソームなどの超分子複合体や、タンパク質複合体の3次元立体構造を得ることができる。

[6] キャップ

真核生物のmRNAの5'末端に特徴的な構造。核酸の重合は通常5'→3'で結合が進むが、mRNAの5'末端では、最初のヌクレオチドに、修飾された核酸が5'-5'結合した構造を取る。mRNAの5'末端を保護する役割があり、翻訳開始因子がmRNAを認識する目印にもなる。

[7] サブユニット

生体内には、複数のポリペプチド鎖が集まることによって機能を発揮するような複合体が多く存在する。各構成要素となるポリペプチド鎖のことをサブユニットと呼ぶ。リボソームでも小サブユニット、大サブユニットという語が使われるが、これらは例外的な呼び方で、それぞれが多数のポリペプチド鎖とRNAから構成されるものである。

[8] c-Jun

細胞増殖・分化・アポトーシス(プログラムされた細胞死)などを制御する転写因子。過剰に活性化するとがんの発生・進行・転移が促進されるため、がん治療の標的としても研究が進められている。

共同研究グループ

理化学研究所

生命医科学研究センター

翻訳構造解析研究チーム

チームディレクター 伊藤拓宏 (イトウ・タクヒロ)
(生命機能科学研究センター 構造生命科学／細胞生物学連携チーム

上級研究員)

専任研究員 岩崎わかな (イワサキ・ワカナ)

研究員 柏木一宏 (カシワギ・カズヒロ)

テクニカルスタッフ I 坂本恵香 (サカモト・アヤコ)

テクニカルスタッフ I 西本まどか (ニシモト・マドカ)

テクニカルスタッフ I 高橋真梨 (タカハシ・マリ)

プロテオーム恒常性研究ユニット

ユニットリーダー 今見考志 (イマミ・コウシ)

開拓研究所

岩崎 RNA システム生化学研究室

主任研究員 岩崎信太郎 (イワサキ・シンタロウ)

上級研究員 (研究当時、現 客員研究員)

七野悠一 (シチノ・ユウイチ)

(筑波大学 医学医療系 教授)

兵庫県立大学 大学院工学研究科 応用化学専攻

教授 今高寛晃 (イマタカ・ヒロアキ)
准教授 町田幸大 (マチダ・コウダイ)

名古屋大学 大学院理学研究科 理学専攻

教授 松本有樹修 (マツモト・アキノブ)

研究支援

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（B）「HCV IRESによるリボソーム・ハイジャックの分子機構（研究代表者：伊藤拓宏）」「リボソームの不均一性から生み出される細胞・組織特異的翻訳開始制御機構の解明（研究代表者：藤原俊伸）」、同新学術領域研究（研究領域提案型）「ウイルスが引き起こす非標準的な翻訳機構の構造基盤（研究代表者：伊藤拓宏）」、同学術変革領域研究（A）「非ドメイン型バイオポリマーの立体構造・相互作用解析（研究代表者：伊藤拓宏）」、同基盤研究（C）「HCV IRESによるヒトリボソーム・ハイジャック新機構の構造生物学的解明（研究代表者：岩崎わかな）」「SARS-CoV-2の5'UTR,Nsp1によるヒトリボソームの翻訳制御機構の分子基盤（研究代表者：岩崎わかな）」、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「タンパク質翻訳機構のプロテオームレベルでの再考（研究代表者：今見考志）」、日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業「神経変性疾患におけるアグリゲーションと翻訳の陰陽（研究代表者：岩崎信太郎）」「非膜性オルガネラによるRNA時空間制御を介したDNA損傷応答（研究代表者：七野悠一）」による助成を受けて行われました。

発表者

＜発表者＞ ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所

生命医科学研究センター

翻訳構造解析研究チーム

チームディレクター 伊藤拓宏 (イトウ・タクヒロ)
(生命機能科学研究センター 構造生命科学／細胞生物学連携チーム
上級研究員)

専任研究員 岩崎わかな (イワサキ・ワカナ)
研究員 柏木一宏 (カシワギ・カズヒロ)

プロテオーム恒常性研究ユニット

ユニットリーダー 今見考志 (イマミ・コウシ)

開拓研究所

岩崎 RNA システム生化学研究室

主任研究員 岩崎信太郎 (イワサキ・シンタロウ)
上級研究員（研究当時、現 客員研究員）
七野悠一 (シチノ・ユウイチ)
(筑波大学 医学医療系 教授)

兵庫県立大学 大学院工学研究科

教授

今高寛晃

(イマタカ・ヒロアキ)

准教授

町田幸大

(マチダ・コウダイ)

名古屋大学 大学院理学研究科

教授

松本有樹修

(マツモト・アキノブ)



伊藤拓宏



岩崎わかな



柏木一宏



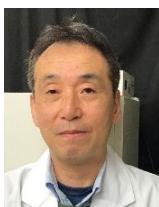
今見考志



岩崎信太郎



七野悠一



今高寛晃



町田幸大



松本有樹修