

## レトロウイルスとの共存

### － ヒトゲノムに刻印されたウイルス感染の痕跡の謎が蘇る －

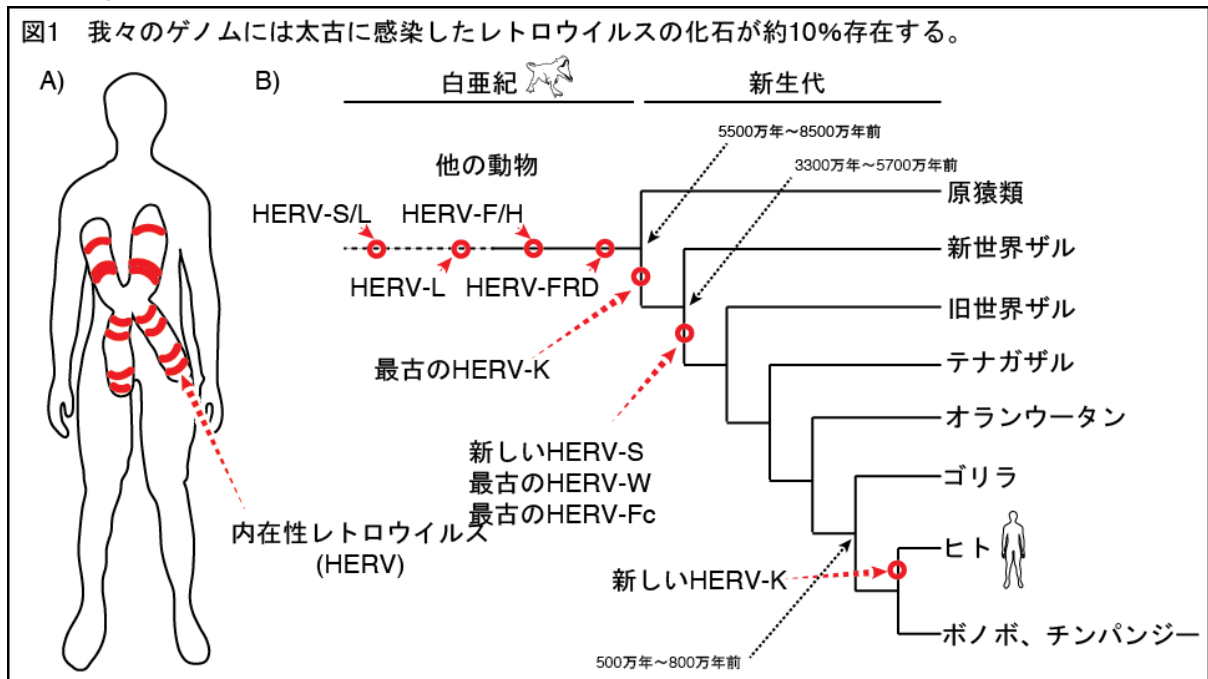
#### はじめに

私達の研究は、過去に感染したレトロウイルスの歴史を紐解き、新興感染症ウイルス誕生の謎を解明し、ウイルス感染への新たな医学・医療の道を開拓する事です。

#### ヒト内在性レトロウイルス\*<sup>1</sup> (Human endogenous retrovirus: HERV)

私達のゲノムには、過去に感染したレトロウイルスの痕跡が至るところに混在しています。その割合は、ゲノムの約1割を占めています(図1A)。これらのレトロウイルス痕跡(化石)は、ヒト内在性レトロウイルス\*<sup>1</sup> (Human endogenous retrovirus: HERV) と呼ばれています。HERVは1960年代に発見されて以来、いまだに多くの謎に包まれています。

HERVの種分類で、最後に感染したと考えられるのがHERV-K\*<sup>2</sup>です(図1B)。HERV-Kには、古いものでは少なくとも1000万年以上に流行した種から、新しいものでは数10万年前(ホモ・ハイデルベルゲンシス\*<sup>3</sup>)まで猛威をふるっていた種があります。数10万年前にヒトとの共存に成功したHERV-Kは、悠久の時を経て、変異や欠損が蓄積し、現在では感染能を消失したウイルスの化石と考えられています。



HERV-Kが未だに大量にヒトゲノムから排除されずに存在している事実は宿主の生存にとって何らかのメリットがあると考えられます。それが共生です。

#### 共生

生物進化に於いて、共生は普遍的現象として生態系を形成する基本的に重要な種間関係をなしています。例えば、ミトコンドリアは、真核生物の細胞小器官ですが、細菌由来であることが、生物が酸素を必要とする起点となり真核細胞に取り込まれ共生を始めたという考えがあります。

この共生に着目すると、HERVとの共生が宿主であるヒトに新しい機能を誕生させたと考えられます。

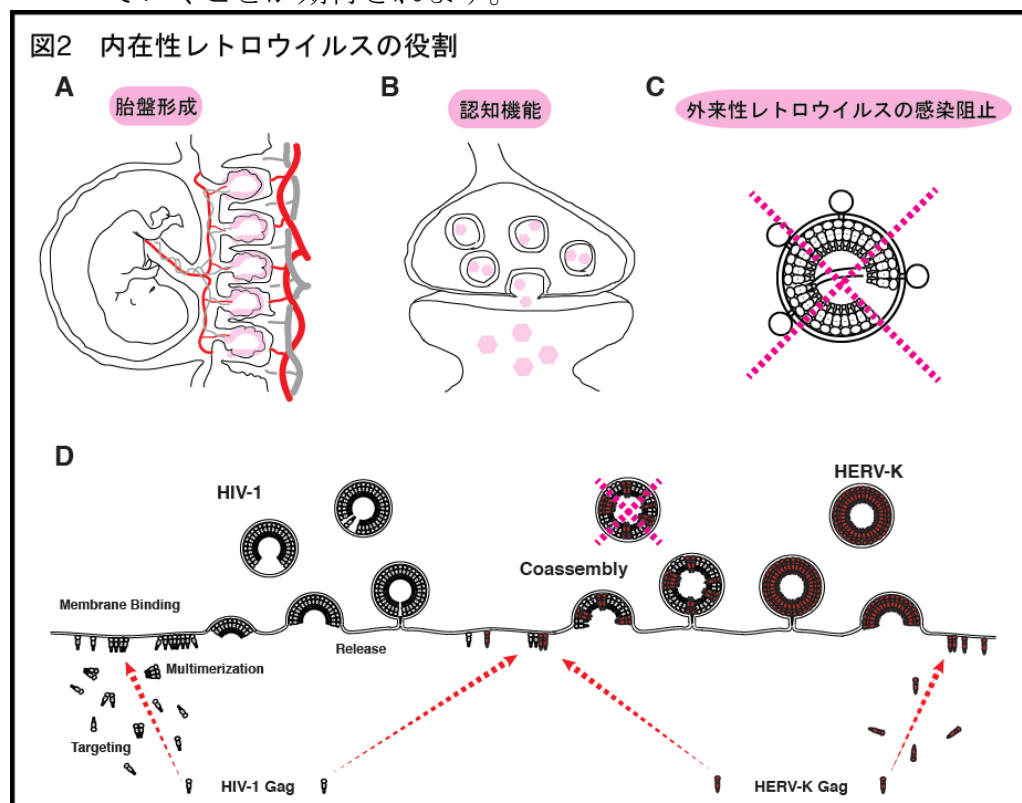
## HERVが宿主組織の遺伝子発現、発生、分化の制御に関わる

HERV-W (syncytin-1<sup>\*4</sup>) 及び HERV-FRD (syncytin-2<sup>\*5</sup>) はヒトの胎盤形成に大きく影響しています (図 2A)。

- ① HERV-R はヒトの胎児の組織 (副腎、腎臓、舌、心臓、肝臓、中枢神経系) で発現が見られ、これらの組織形成に何らかの関係が指摘されています。また、皮脂腺、卵巣や副腎などのホルモン分泌に関連した組織にも発現がみられ、ホルモン分泌機能に関係している可能性が考えられています。
- ② HERV-L は、ヒトの結腸において、遺伝子発現の制御に関与していることが報告されています。
- ③ HERV 遺伝子が脳内で発現が見られ、ウイルス由来タンパク質が脳内で機能していることが注目されています。最近、Arc<sup>\*6</sup> と呼ばれる Gag 由来タンパク質<sup>\*7</sup> によって形成された粒子内に Arc 遺伝子を取り込まれ、シナプスを伝播することが注目されています (図 2B)。更に syncytin-1 や syncytin-2 のような胎盤形成に関与する Env タンパク質<sup>\*8</sup> も脳内で発現することがわかっています。

これらの背景を基に、私達は、HERV-K がレトロウイルスである HIV の感染に何らかの関わりを持つとの仮説をたて研究を進め以下の成績を得ました。

- ① HERV-K が HIV-1 感染の防御に働く事を見出しました (図 2C) (J.Virol 2012 及び Retrovirology 2017 に発表)。
- ② HERV-K の Gag タンパク質は、HIV-1 の Gag タンパク質とは構造が異なるにも関わらず、共重合する性質があり、それにより HIV-1 粒子形成を阻害するのみならず、放出 HIV-1 の成熟を阻害することによってウイルス感染性も低下させます (図 2D)。
- ③ 共存に成功した HERV は、外部から新たに来るレトロウイルスを敵と認識し、排除します。HERV-K は HIV 感染に対する宿主の自然防御機構として働いている事が初めて明らかになりました。
- ④ 今後、HERV による宿主進化の仮説は、解析技術の進歩で、飛躍的に進展していくことが期待されます。



一方では、HERVによって、様々な病気が引き起こされると警鐘を鳴らす研究があります。癌や神経疾患の患者でHERVが活性化していることが明らかとなり注目されています。しかし、病気との因果関係については未だ明確ではありません。癌化の仮説の1つとして、レトロウイルスの遺伝子が細胞のゲノムに組み込まれた際に、宿主細胞の分裂、増殖を制御するような遺伝子を傷つける可能性が考えられています。その癌原遺伝子となったものが、異常な細胞分裂を誘導し癌を引き起こす可能性が考えられます。

### 私達は、HERV-Kは、SOX2<sup>9</sup>発現細胞で活性化し、ゲノムを転移する事を発見しました。

トランスポゾン (transposon) は、細胞内においてゲノム上の位置を転移 (transposition) することのできる塩基配列で動く遺伝子：転移因子 (transposable element) とも呼ばれています。

1940~50年代、ノーベル生理学・医学賞を受賞した Barbara McClintock<sup>10</sup>はトウモロコシを使った研究で、ゲノム内に存在するトランスポゾン<sup>11</sup>を発見しました (図 3A)。代表的なレトロトランスポゾン<sup>12</sup>として、LTR<sup>13</sup>を持たない LINE や SINE が有名です。他方、LTRをもつ内在性レトロウイルスでは、酵母の Ty1 とシヨウジョウバエの copia の2種類がレトロトランスポゾンによりゲノムを転移することで知られています。しかし HERV にゲノムを転移する能力があるかどうかということは未知でした。

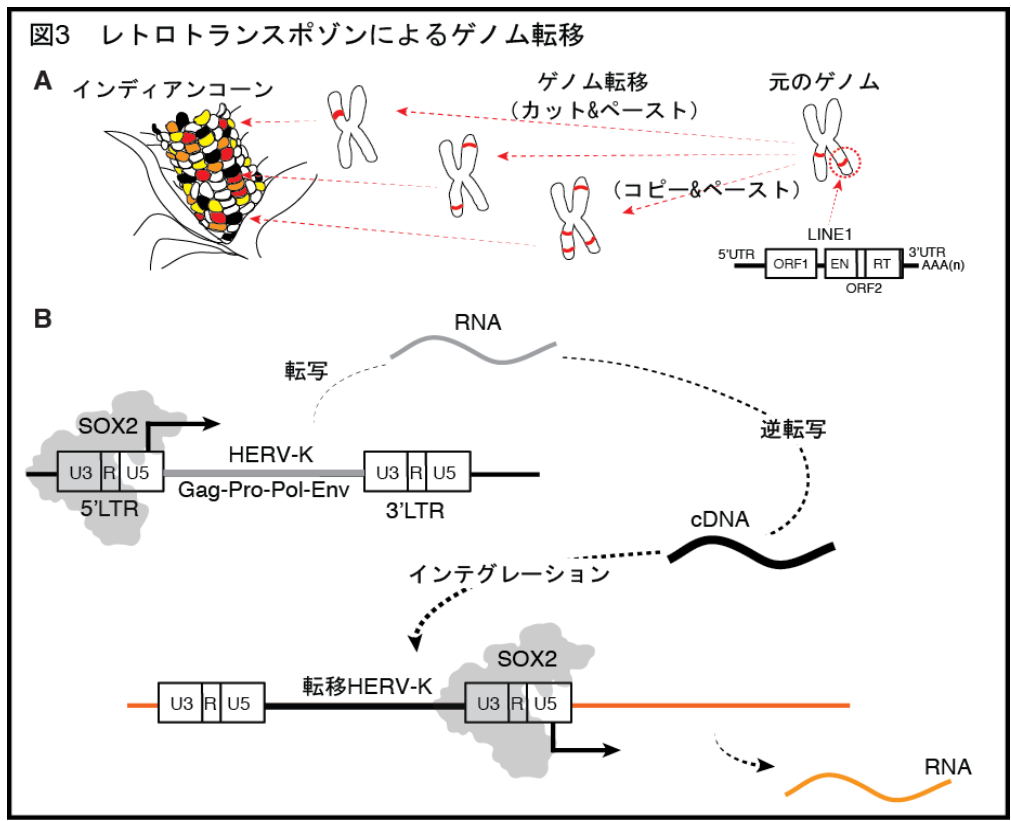
私達は、SOX2<sup>9</sup>発現細胞で HERV-K が活性化し、ゲノムを転移する可能性を発見しました (図 3B) (J. Virol 2022 に発表)。このゲノムを転移する現象は、Env が欠損していても確認できることから、放出されたウイルスが他の細胞に感染するのではなく、一つの細胞内で起こる現象であることがわかりました。また、このゲノム転移は、LINE のようなレトロトランスポゾンに依存するのではなく、自己の逆転写酵素<sup>14</sup>、インテグラーゼ<sup>15</sup>、プロテアーゼ<sup>16</sup>に依存していました。SOX2 は iPS 細胞の樹立に必須な転写因子であることがわかっています。そこで、iPS 細胞で HERV-K のゲノム転移を検証した結果、ゲノム転移の可能性が確認されました。

#### HERV-K の

ゲノム転移によるゲノム損傷が、未だに解明されていない疾患に関係するかについては、今後明らかにしていく必要があります。現在、内在性レトロウイルスのゲノム転移が及ぼす影響、そのゲノム転移を制御する宿主の防御機構について解析を推進しています。

#### おわりに

私達の研究は、HERV の発現・機能を明らかにして、ウイルス感染を防御する事を目指しています。ウイルスと無理に戦うのではなく、ウイルスとの共存戦略を見出すことで、ウイルスと如何に共存関係を築くことが出来るのか、それを治療へと展開していくことを目指しています。



(用語解説)

- \*1 内在性レトロウイルス：もともとヒトゲノムに組み込まれているウイルスが長い年月をかけて、その遺伝子に欠損や変異が蓄積することで本来の機能が消失したと考えられている古代のレトロウイルス。レトロウイルスとは、プラス鎖 RNA をゲノムとしてもつウイルスで、代表的なウイルスに HIV や HTLV などがある。
- \*2 HERV-K：内在性レトロウイルスの1種で、tRNA<sup>Lys</sup>を逆転写の際に利用するウイルス。一般的にリジンは Lys もしくは K で表記される。
- \*3 ホモ・ハイデルベルゲンシス：60 万年前から 40 万年前に存在したヒト種。ネアンデルタール人よりは原始的な種。
- \*4 syncytin-1：栄養合胞体の形成（細胞融合）に関与し、胎盤の発生に重要である。2000 年、syncytin-1 は、HERV-W ファミリーに属し、融合に関与していることが報告された。
- \*5 syncytin-2：HERV-FRD ファミリーに属する env タンパク質。
- \*6 Arc：神経遺伝子で長期記憶に必須である。神経発達障害にも関与することが報告されている。
- \*7 Gag タンパク質：ウイルス構造タンパク質。細胞膜上で重合することによりウイルス粒子を形成する。
- \*8 Env タンパク質：ウイルス粒子上に存在し、標的細胞に吸着、膜融合するためのタンパク質。
- \*9 SOX2：山中伸弥教授により発見された、iPS 細胞の樹立に必須な転写因子。
- \*10 Barbara McClintock：1983 年、トランスポゾンの発見によりノーベル生理学・医学賞を受賞。
- \*11 トランスポゾン：可動遺伝因子。ゲノム上で位置を移動できる遺伝子のこと。
- \*12 レトロトランスポゾン：可動遺伝因子の一種であり、自身の RNA を鋳型として、逆転写によって DNA を合成し、ゲノムに組み込まれることで転移を繰り返す。代表的なものに LINE (long interspersed nuclear element) や SINE (short interspersed nuclear element) がある。
- \*13 LTR：レトロウイルスのプロウイルス DNA の両端にみられる Long terminal repeat 配列。逆転写の際に合成される。(図 3 B 参照)
- \*14 逆転写酵素：RNA 依存性 DNA ポリメラーゼで、一本鎖 RNA を鋳型として DNA を合成する酵素。
- \*15 インテグラーゼ：逆転写によって合成された DNA を宿主のゲノムに組み込ませる酵素。
- \*16 プロテアーゼ：タンパク質を、より小さなポリペプチドへと分解する酵素。

(論文情報)

論文名 : Human Endogenous Retrovirus K Gag Coassembles with HIV-1 Gag and Reduces the Release Efficiency and Infectivity of HIV-1

著者 : Kazuaki Monde, Rafael Contreras-Galindo, Mark H. Kaplan, David M. Markovitz, Akira Ono

掲載誌 : Journal of Virology

年号 : 2012

DOI: [10.1128/JVI.00301-12](https://doi.org/10.1128/JVI.00301-12)

論文名 : Molecular mechanisms by which HERV-K Gag interferes with HIV-1 Gag assembly and particle infectivity

著者 : Kazuaki Monde, Hiromi Terasawa, Yusuke Nakano, Ferri Soheilian, Kunio Nagashima, Yosuke Maeda, Akira Ono

掲載誌 : Retrovirology

年号 : 2017

DOI: [10.1186/s12977-017-0351-8](https://doi.org/10.1186/s12977-017-0351-8)

論文名 : Movements of ancient human endogenous retroviruses detected in SOX2-expressing cells

著者 : Kazuaki Monde, Yorifumi Satou, Mizuki Goto, Yoshikazu Uchiyama, Jumpei Ito, Taku Kaitsuka, Hiromi Terasawa, Nami Monde, Shinya Yamaga, Tomoya Matsusako, Fan-Yan Wei, Ituro Inoue, Kazuhito Tomizawa, Akira Ono, Takumi Era, Tomohiro Sawa, Yosuke Maeda

掲載誌 : Journal of Virology

年号 : 2022

DOI: [10.1128/jvi.00356-22](https://doi.org/10.1128/jvi.00356-22)