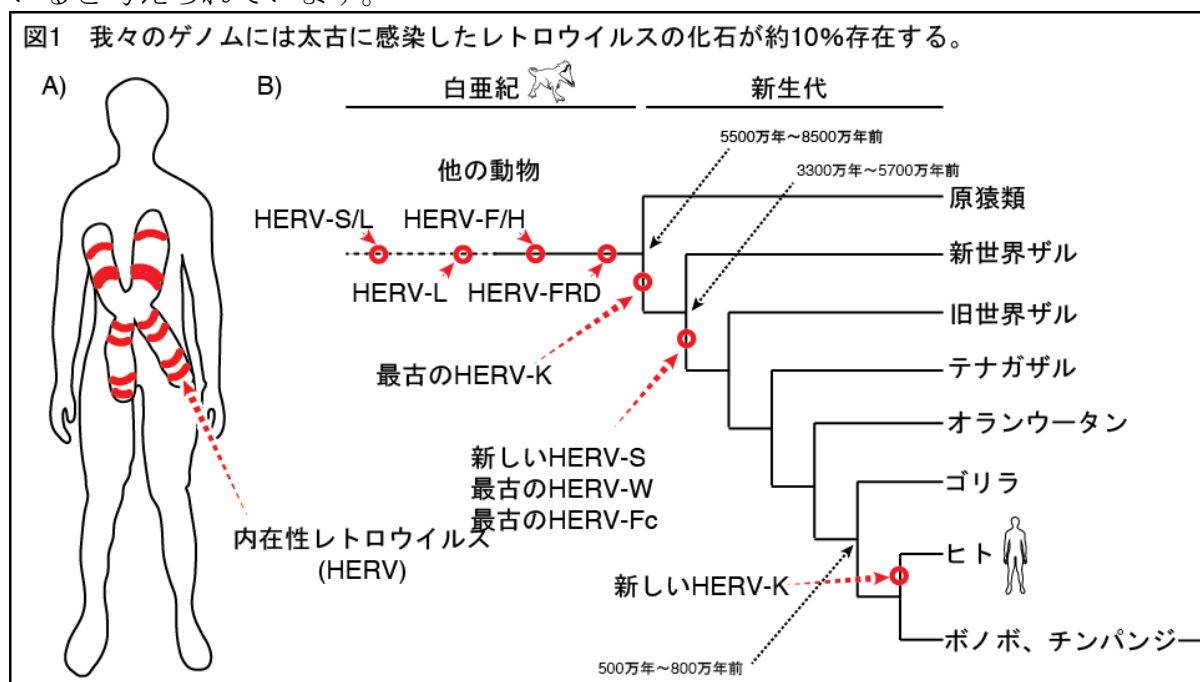


ゲノムの中で今なお活動する、古代ウイルス

過去に感染したレトロウイルスの知られざる歴史を紐解くことは、新興感染症ウイルスの誕生の謎を解明し、ウイルスとの共存の道を切り開く手がかりになるかもしれません。

我々のゲノムには、過去に感染したレトロウイルスの痕跡が至るところに残されています。その割合は非常に高く、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の痕跡は、内在性レトロウイルス^{*1}（Human endogenous retrovirus: HERV）と呼ばれています。この内在性レトロウイルスは1960年代に発見されて以後、60年間研究され続けているにも関わらず、いまだに多くの謎に包まれています。

HERVの中で、最も後に感染したと考えられている種類がHERV-K^{*2}です。しかし、このHERV-Kにも当然様々な種類が存在します。古いものでは少なくとも1000万年以上前に流行していた種から、新しいものでは数10万年前（ホモ・ハイデルベルゲンシス^{*3}）までは猛威をふるっていた種まであります（図1B）。従って、数10万年前に共存に成功したこのHERV-Kには、何1000万年という長い年月をかけて変異や欠損が蓄積されているため、現在では感染しないウイルスになっていると考えられています。



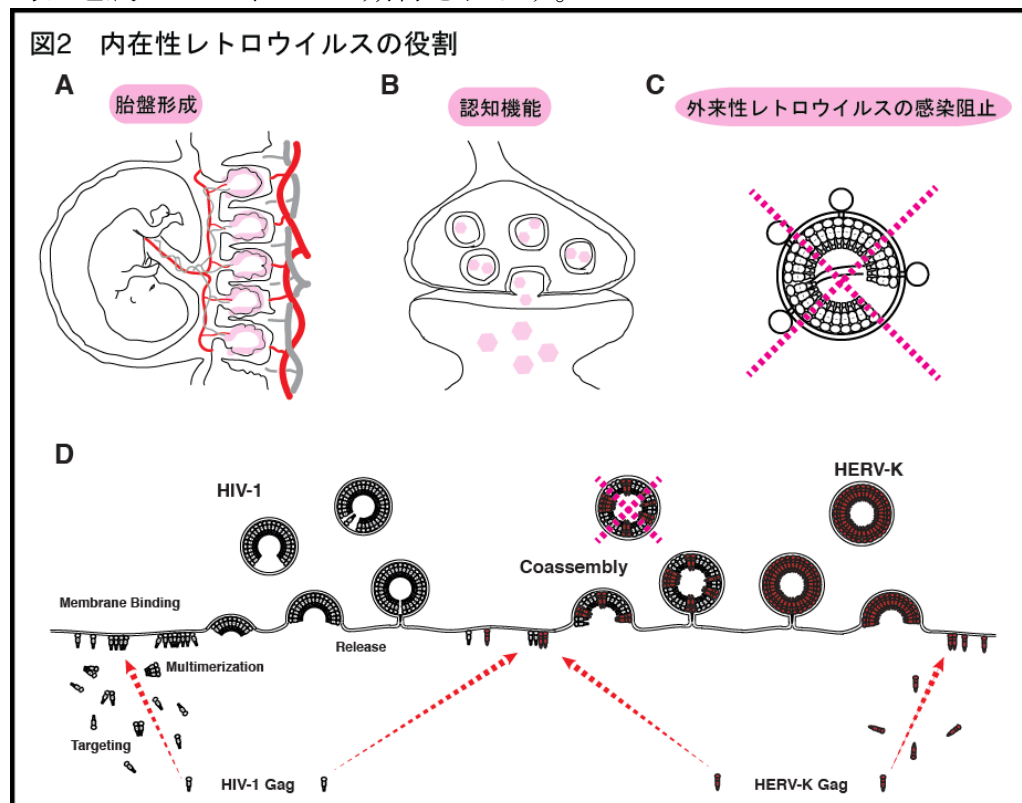
しかし、このような化石ウイルスが未だに大量にゲノムに潜在していることには理由があると考えられています。ここに着目して、内在性レトロウイルスとの共存が宿主に新しい機能を誕生させたと考える研究者もいます。この考え方は、ウイルスに限らず細菌にもあります。例示すれば、ミトコンドリアが細菌由来であることが、生物が酸素を必要とする起点となっているという考え方です。

内在性レトロウイルスの宿主進化と考えられる例をあげると、

- ・ HERV-W (syncitin-1^{*4}) と HERV-FRD (syncytin-2^{*5}) がヒトの胎盤形成に大きく影響しています（図2A）。

- **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）で発現するため、このような組織形成に何らかの関係がある可能性も指摘されています。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、ホルモンに関与している可能性も考えられています
- **HERV-L** は、ヒトの結腸において、遺伝子発現制御に関与していることが報告されています。
- さらに **HERV** の遺伝子は脳内での発現も報告されていて、ウイルス由来タンパク質が脳内で機能していることも注目されています。例えば、最近、**Arc**^{*6} と呼ばれる **Gag** タンパク質^{*7} によって形成された粒子内に遺伝子が入り込まれ、シナプス間を伝播することが注目されています（図 2B）。他にも **syncytin-1** や **syncytin-2** のような胎盤形成に関与する **Env** タンパク質^{*8} も脳内で発現することがわかっています。

このような流れを受けて、本研究室では、**HERV-K** が **HIV-1** の感染からヒトを守ろうとしていることを報告しています（図 2C）（J.Virol 2012, Retrovirology 2017）。内在性レトロウイルスの **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だけでなく、放出 **HIV-1** の成熟を阻害することによって感染性も低下させます（図 2D）。共存に成功した内在性レトロウイルスは、外からやってくる外来性レトロウイルスを脅威と認識し、排除しようとしているのかもしれませんが。今後、内在性レトロウイルスによる宿主進化の仮説は、解析技術の進歩により、飛躍的に進展していくことが期待されます。



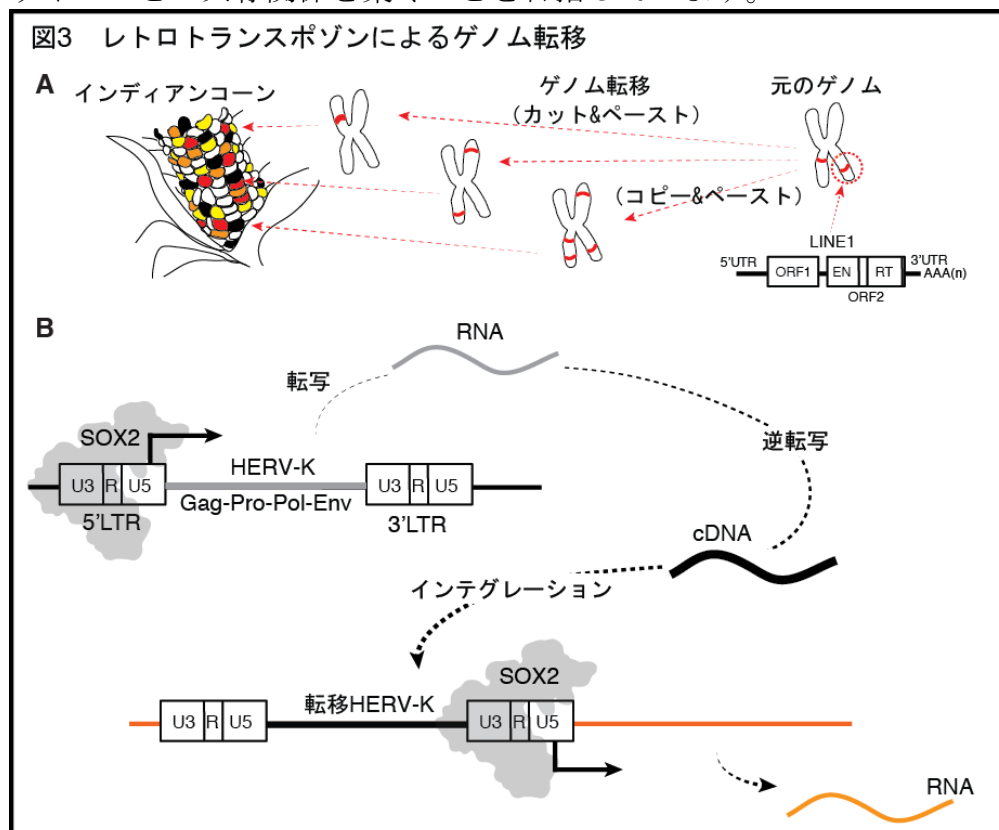
一方で、内在性レトロウイルスによって様々な病気が引き起こされるのではないかと警鐘を鳴らす研究者がいます。しかし、これまでの報告から、癌や神経疾患の患者で **HERV** が活性化していることは明らかとなっていますが、その因果関係につ

いてまでは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することで癌を引き起こすのかもしれませんが。

1940～50年代、Barbara McClintock^{*9}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^{*10}を発見しています(図3A)。代表的なレトロトランスポゾン^{*11}としては、LTR^{*12}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とショウジョウバエの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、ヒト内在性レトロウイルス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わかっていません。

この点においても、本研究室では、SOX2^{*13}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)。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、一つの細胞内で完結す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^{*14}、インテグラーゼ^{*15}、プロテアーゼ^{*16}に依存していることも確認できました。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、稀ではありますが、ゲノム転移の可能性が確認されました。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。

ウイルスを無理に抑え込むのではなく、ウイルスの共存戦略を解明することで、ウイルスとの共存関係を築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^{Lys}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 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。
- *10 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。
- *11 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。
- *12 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)
- *13 SOX2：山中伸弥教授により発見された、iPS 細胞の樹立に必要な転写因子。
- *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