

哺乳類のゲノムに隠された古代ウイルス

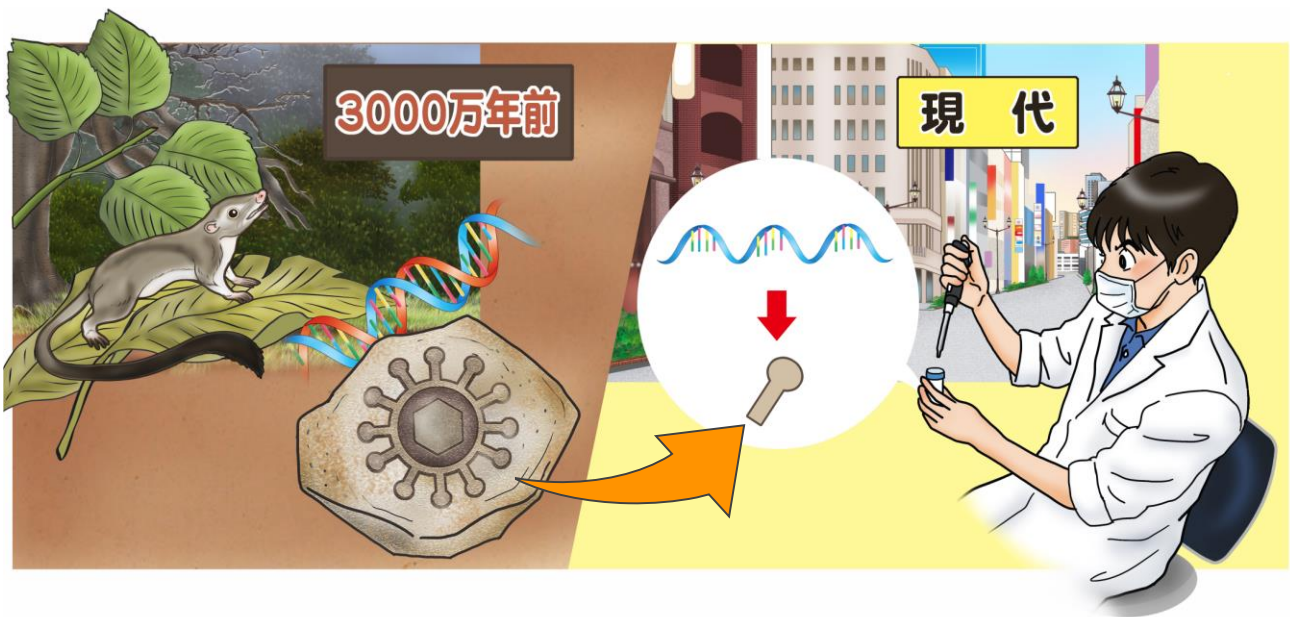
—古代ウイルス特有の遺伝子制御機構の発見—

概要

京都大学大学院医学研究科 北尾晃一 博士課程学生（日本学術振興会特別研究員 DC1）、東海大学医学部 中川草 講師、京都大学ウイルス・再生医科学研究所 宮沢孝幸 准教授の研究グループは、哺乳類ゲノムの内在性レトロウイルスの解析により、太古のレトロウイルスに共通する遺伝子の発現制御配列を発見しました。

地球の歴史の中では多くのウイルスが生まれては絶滅していったと考えられます。化石として残らない古代ウイルスを知るには宿主ゲノムに入り込んだウイルスの痕跡（内在性ウイルス）が重要な手がかりとなります。今回、我々は哺乳類の内在性のレトロウイルスの解析によって古代レトロウイルスの遺伝子の発現制御メカニズムの解析を試みました。そして、我々が発見した RNA 制御配列「SPRE」が 300 種類以上の哺乳類内在性レトロウイルスにみられることを見出し、SPRE が内在性レトロウイルス遺伝子発現を制御する機能について実験的に証明しました。一方で、SPRE は現存する感染性レトロウイルス（HIV など）には見つかりませんでした。およそ 3,000 万年前に流行した太古のレトロウイルスが、現存するレトロウイルスと異なる RNA 制御配列をもっていたことを明らかにした本研究は、我々の知らないユニークな特徴が今後も古代ウイルスから見つかる可能性を示しています。

本成果は、2021 年 11 月 10 日（現地時刻）に国際学術誌「Retrovirology」にオンライン掲載されました。



研究のアウトライン：哺乳類ゲノムに残るレトロウイルス感染の痕跡「内在性レトロウイルス」を解析することで、太古のレトロウイルスの RNA 制御配列を同定し、その遺伝子発現促進機構を実験的に検証しました。

1. 背景

地球史の中で、三葉虫や恐竜、マンモスといった太古の生物が現れては消えていったことを現在の我々は化石を通じて知ることができます。ウイルスは化石として残りませんが、その代わりにヒトを含むほとんどの生物のゲノムにはウイルスの感染の痕跡が刻まれています。このウイルスの痕跡は内在性ウイルスと呼ばれ、宿主生物の生殖系列の細胞（卵細胞や精子、受精卵など）にウイルスが感染した場合（**注1**）にウイルスが宿主生物ゲノムに組み込まれることで生じます。近年、様々な生物のゲノム解読が進むにつれ内在性ウイルスの発見が相次いでおり、古代ウイルスの多様性への理解が一層進んでいます。さらに我々は、化石から太古の生物の生態を推測するように、古代ウイルスの痕跡を探すだけでなく古代ウイルスの性質も明らかにしたいと考えました。そこでレトロウイルス（**注2**）の RNA 制御配列に着目しました。レトロウイルスのタンパク質はメッセンジャーRNA（mRNA）から翻訳されて発現しますが、RNA 制御配列は mRNA 上に存在し、翻訳を制御することでレトロウイルスのタンパク質の合成量の調整、ひいてはウイルスの複製にとっても重要な役割を担っています。これまで、現存するレトロウイルスから多くの RNA 制御配列が同定され機能研究が進んでいましたが、太古のレトロウイルスがどのような RNA 制御配列をもつのかは全く不明でした。

2. 研究手法・成果

膨大な数の内在性レトロウイルス配列から RNA 制御配列を見つけ出すのはとても困難です。RNA 制御配列には共通した特徴がほとんどなく、mRNA のどこに RNA 制御配列があるかを判断できないからです。そこで、我々は胎盤形成遺伝子シンシチン（**注3**）に着目しました。シンシチン遺伝子は約 3,000 万年前に内在化したレトロウイルスに由来するという珍しい遺伝子です。我々は以前、ヒトのシンシチン mRNA の一部を欠失させるとタンパク質の発現効率が著しく減少することを発見し、この領域を SPRE*と命名していました (Kitao, K. *et al.*, (2019) *J. Gen Virol.* 100 : 662-668. doi: 10.1099/jgv.0.001238.)。我々はこの SPRE が古代レトロウイルスに由来する RNA 制御配列の一つなのではないかと考えました。なぜなら、シンシチンのように元々ウイルスだった遺伝子には、適切な遺伝子発現のためにウイルスの RNA 制御配列が変わらず維持されている可能性が高いからです。そこで、これまでに真核生物のゲノムから見つかった内在性レトロウイルスのデータベースの中で SPRE に似た配列を探索したところ、SPRE が 300 種類以上の哺乳類の内在性レトロウイルスに見つかることが明らかとなりました。つまり、SPRE はシンシチン以外の内在性レトロウイルスにとっても重要な RNA 制御配列だったのです。さらに哺乳類約 400 種のゲノムを探索するとすべての主要な哺乳類グループのゲノムに SPRE が見付き、中にはゲノムに数千もの SPRE をもつ種もありました。このことは SPRE をもつレトロウイルスが多く哺乳類に感染し内在化してきたというシナリオを提示します。一方で SPRE は現存のレトロウイルスからは見つかりませんでした。さらに、我々はシンシチン遺伝子を用いて SPRE の機能を実験的に検証しました。そして SPRE がシンシチン遺伝子の発現を促進する仕組みの一端を解明し、シンシチンの発現に SPRE を必要としないような条件を見つけることにも成功しました。

*SPRE : syncytin-1 post-transcriptional regulatory element (シンシチン 1 転写後制御エレメント) の略

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究から、内在性レトロウイルスには、現存のレトロウイルスにはみられないような独自の RNA 制御配列をもつことが明らかとなりました。一方で、これまでにデータベース化されている数万種類の内在性レトロウイルスの中で SPRE をもつものは 1%未満です。このことは、SPRE は内在性レトロウイルスがもつ

RNA 制御配列の氷山の一角であり、我々が知らない RNA 制御配列がまだゲノムに存在することを示唆します。このような RNA 制御配列が我々のゲノムにどのような影響を及ぼすのかを調べることも今後の課題です。

4. 研究プロジェクトについて

このプロジェクトは以下の助成を受けて実施されました。

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費

「転写後遺伝子発現制御における内在性ウイルス由来配列の寄与」(20J22607)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤 C

「哺乳類ゲノムに内在化したレトロウイルス由来の遺伝子の進化メカニズムの解明」(20K06775)

<用語解説>

- 注1) **生殖細胞への感染**：卵細胞にレトロウイルスが感染した場合、その卵細胞が受精して発生して誕生した子のゲノムにはウイルスが内在化しています。一方で例えば、体細胞である白血球にレトロウイルスが感染しても、その白血球から子ができるわけではないのでウイルスの内在化は起こりません。ウイルスの生殖細胞への感染と内在化したウイルスのゲノムへの固定は短期的には非常にまれな現象だと考えられています。
- 注2) **レトロウイルス**：分類学上のレトロウイルス科を指します。ウイルス自身のゲノムを宿主細胞のゲノムに組み込む性質も持っているため、特に内在化しやすいウイルスです。レトロウイルス以外の多くのウイルスはこの性質をもっていないため、生殖細胞に感染したとしても内在化する可能性はレトロウイルスに比べて低いと考えられています。
- 注3) **シンシチン遺伝子**：レトロウイルスがもつエンベロープ遺伝子に由来する胎盤形成遺伝子です。エンベロープタンパク質は膜融合活性をもち、ウイルスのエンベロープと細胞膜を融合させることでウイルス粒子を細胞内に導入させます。一方、シンシチンタンパク質は胎盤の細胞を融合させることで合体性栄養膜細胞層の形成を引き起こします。

<研究者のコメント>

好きでやっている研究ではあるのですが、現存すらしていないウイルスの細かい研究をやって何になるんだと自問することもありました。でも、この研究をしている間に mRNA ワクチンが世に出ました。もしかしたら SPRE のような妙な RNA 制御配列が役に立つ日が来るかもしれません (北尾)。

最近の研究により古代ウイルスが生物の進化に関与していることがわかりつつあります。古代ウイルスの情報は宿主のゲノムに「塩基配列」として残っていますが、今回初めてその機能に迫ることができました。ウイルスにより RNA 制御配列が宿主のゲノムに持ち込まれ、進化を促した可能性があり夢が広がります (宮沢)。

<論文タイトルと著者>

タイトル：An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation (哺乳類ゲノムに隠された古代レトロウイルスの RNA 制御エレメントとレトロウイルス由来遺伝子制御への関与)

著者：Koichi Kitao, So Nakagawa, Takayuki Miyazawa

掲載誌：Retrovirology DOI: 10.1186/s12977-021-00580-2

<参考図表>

「研究のアウトライン」の補足説明

SPREが見つかったシンシチン1遺伝子の挿入時期
 SPREはシンシチンのもとになった内在性レトロウイルス以外の、内在性レトロウイルスにも多数みられます。そのため、**実際には、内在化した時期はウイルスの系統によってかなり幅があると思われる。**

マイクロチューブ（微量遠心管）内に存在するSPREをもつRNA
 内在性レトロウイルス配列の *in silico* 解析により、SPREの特徴が明らかとなりました。さらにSPREの機能を現在の実験室で調べることに成功しました。

原始的な形態の霊長類
 このイラストは分かりやすくするため、特に原始的な霊長類の特徴をもつ種のイメージを用いました。**3,000万年前**には、この図の動物よりも今の霊長類に似た姿の動物も棲息していました。

「分子化石」である内在性レトロウイルス
 内在化したレトロウイルスはウイルスとしての活性を失い、ウイルス感染の痕跡として、現在の哺乳類のゲノムDNAに見つかります。
 *実際に化石になっているわけではありませんので、ご注意ください。

SPREをもつRNAから翻訳されたタンパク質
 SPREはレトロウイルスのエンベロープタンパク質（ウイルス表面の突起を構成するタンパク質）の発現に重要であることが、本研究で示されました。また、他のレトロウイルス遺伝子の発現を促進する可能性も本研究で示唆されました。

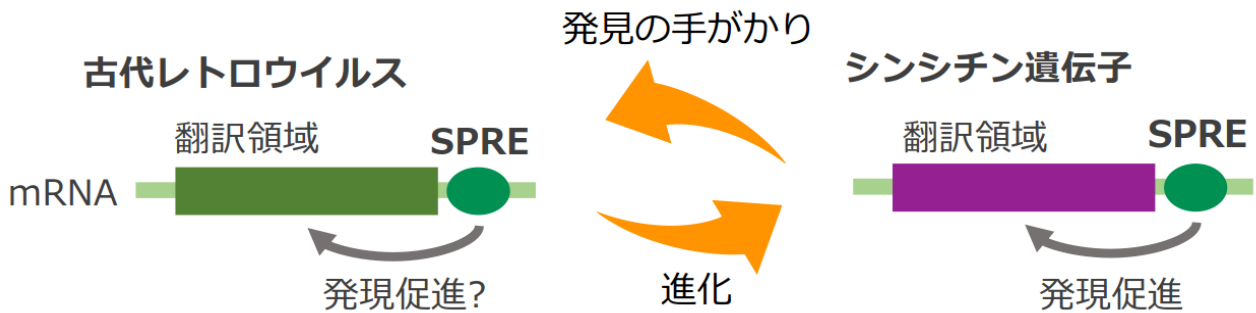


図1. シンシチン遺伝子で見つかった RNA 制御配列「SPRE」を手がかりに、SPRE が多くの内在性レトロウイルスで共通する RNA 制御配列であることを示しました。数千万年前以前にヒトゲノムに内在化したような古いレトロウイルスにおける固有の RNA 制御配列の報告は、我々が知る限り初めてです。