

新しく古いレトロエレメント : Diversity-generating retroelement

逆転写酵素を持つ因子は総称してレトロエレメントと呼ばれる。レトロエレメントはいわゆる利己的遺伝子であり、自分自身を逆転写してコピーを増やさなければならない。ところが、自分自身を逆転写しないレトロエレメントが 3 種類ある。真核生物のテロメア反復配列を合成するテロメラーゼ、原核生物の正体不明のレトロン、そして 2004 年に発見された Diversity-generating retroelement (DGR) である。

Miller らのグループは *Bordetella* というバクテリアに感染するファージの研究をしていてこの DGR を発見した。このバクテリアは人の百日咳を引き起こす病原体の仲間であり、我々の免疫系の攻撃から逃れるために細胞表面に露出しているタンパク質を変化させ続けている。この変化は、我々の免疫系から逃れるだけでなく、自分に感染するファージからも逃れることを意味する。バクテリアに感染するウイルスであるファージもバクテリアの細胞表面のタンパク質を認識して感染するからだ。ファージは足の先のタンパク質でバクテリアの細胞表面を認識して結合し、細胞内に自分の DNA を送り込む。この足の先のタンパク質を高頻度で変化させる仕組みに逆転写酵素が関わっていることを Liu らは 2002 年に報告している。(Liu et al. 2002) 足の先のタンパク質をコードする遺伝子 *mtd* の 3 末端には高度に変化する 134 塩基の配列 VR が存在する。下流には VR とよく似た配列があり、TR と名づけられている。さらに下流に逆転写酵素をコードする遺伝子 *brt* がある。逆転写酵素は、TR から転写された RNA を逆転写し、VR の配列と交換するらしい。逆転写酵素の過程でエラーがたくさん生じるので、結果として VR は大変変わりやすい配列になるらしい。

2004 年に出版された続報 (Doulatov et al. 2004) では、その機構について詳しい解析がなされている。これによると、逆転写酵素が VR ではなく、TR の配列を逆転写するのは、VR の末端にある IMH (initiation of mutagenic homing) という 21 塩基の配列がシグナルになっているという。TR の末端にもよく似た 21 塩基の配列があるが、IMH とは 5 塩基違っており、これを IMH に置換すると TR にも変異が入る。逆に IMH を TR の後ろの配列と交換すると、VR には変異は入らなくなる。変異が入る位置は、TR でアデニンになっているサイトだけに限られており、これが他の塩基に変異することによって多様性が生まれる。TR 内にアデニンは 23 個存在するので、VR の多様性は最大で 10^{12} 種類である。残念ながら、どうして逆転写の過程で変異がアデニンの位置にだけ蓄積するのか、どうやって VR の cDNA が TR と交換されるのかなど詳細な機構はまだ不明だが、今後の研究で明らかになっていくことだろう。

ところで、Doulatov らはこの VR-TR-*brt* に仲間がいることを発見し、これらを

Diversity-generating retroelement (DGR) と命名した。 *Bordetella* の他、 *Vibrio* や *Bacteroides*、藍藻などで見つかった DGR は一番上流の遺伝子の 3'末端に VR、その下流に TR と逆転写酵素をコードしていた。藍藻で見つかったものでは、VR が2つあるものもあり、VR を持つそれぞれの遺伝子はパラログな関係のもので、かつて1つだったものが重複によって2つに増えたと考えてよいだろう。系統解析をすると、これらの DGR は原核生物の他のレトロエレメントである、レトロイントロン（グループ II イントロン）、レトロプラスミド、レトロンなどと同様に単系統群を形成した。DGR の発見は真核生物に比べるとマイナーな存在である原核生物のレトロエレメントの多様性の一端を窺わせて興味深い。それにしても、自分自身の RNA を逆転写しない限りは、他の機構に頼るしかないわけで、いったいどのようにしてこの DGR は生き残ってきたのだろうか？ *Bordetella* のファージの場合は、ファージの生存に貢献することでファージの一部として着実に子孫を残すという戦略だと考えられる。しかし、藍藻の DGR などはファージの遺伝子として存在しているわけではないというから不思議である。原核生物のレトロエレメントの一種であるレトロンも同じようにファージの中で存在するものもあれば、単独で宿主のゲノム中に組み込まれているものもあるという特徴を持っており、もしかすると DGR の解析がレトロンの生存戦略や存在意義を明らかにしていくかもしれない。

抗原となりうる細胞表面のタンパク質をすばやく変更する機構は、病原細菌の多くで見られ、これらは転移因子やその関連タンパク質が起源となっていると考えられる。この DGR も逆転写酵素を用いるという点で特異な存在ではあるが、目的から見る限りあくまでその延長線上にあると言えるだろう。さらに言えば、脊椎動物の抗体の多様性を生み出すのも DNA トランスポゾンから派生した機構であるから、すばやく多様性を生み出すにはこの方法しかないのではないかとさえ思わせる。ちなみに Liu らの論文には Hatfull (Hatfull 2002)、Doulatov らの論文には Booke による紹介記事 (Booke 2004) が付属している。また、Liu らが DGR の乗るバクテリオファージの構造を 2004 年に報告している (Liu et al. 2004) ので興味のある方は参照されたい。

Liu M, Deora R, Doulatov SR, Gingery M, Eiserling FA, Preston A, Maskell DJ, Simons RW, Cotter PA, Parkhill J, Miller JF.

Reverse transcriptase-mediated tropism switching in *Bordetella* bacteriophage.

Science. 2002 Mar 15;295(5562):2091-4.

Doulatov S, Hodes A, Dai L, Mandhana N, Liu M, Deora R, Simons RW, Zimmerly S, Miller JF.

Tropism switching in Bordetella bacteriophage defines a family of diversity-generating retroelements.
Nature. 2004 Sep 23;431(7007):476-81.

Hatfull GF.

Microbiology. A tail of two specificity-cities.
Science. 2002 Mar 15;295(5562):2031-2.

Boeke JD.

Evolution: A is for adaptation.
Nature. 2004 Sep 23;431(7007):408-9.

Liu M, Gingery M, Doulatov SR, Liu Y, Hodes A, Baker S, Davis P, Simmonds M, Churcher C, Mungall K, Quail MA, Preston A, Harvill ET, Maskell DJ, Eiserling FA, Parkhill J, Miller JF.

Genomic and genetic analysis of Bordetella bacteriophages encoding reverse transcriptase-mediated tropism-switching cassettes.
J Bacteriol. 2004 Mar;186(5):1503-17.

2005/07/07

小島 健司 著
禁 無断複写転載