

## 脊椎動物ゲノムの中の RNA ウイルス化石

真核生物に感染する RNA をゲノムに持つウイルスの内、5つのグループはゲノムへの挿入が観察されている。一つは我々脊椎動物に感染する Retrovirus。別の一つは植物に感染する Caulimovirus である。どちらも逆転写酵素をコードし、自身の RNA を DNA に変換する能力を持つ。しかし、Retrovirus が増殖の過程でゲノムへの挿入を必要とするのに対して Caulimovirus は必要としない。いずれにせよ自身の配列を DNA の状態で保持する時期があるのでゲノムへの挿入は当然想定しうるものである。また昆虫では Flavivirus、Dicistrovirus が、植物では Potyvirus が挿入されているのが確認されているがいずれも一本鎖(+)鎖 RNA ウイルスで、逆転写酵素をコードしない (Crochu et al. 2004; Tanne and Sela 2005; Maori et al. )。

このような背景を考慮すると、同じく逆転写酵素をコードしない RNA ウイルスである Bornavirus の配列が多数哺乳類ゲノム中に挿入されているという発見はそれほど驚くには値しない (Horie et al. 2010; Feschotte による紹介記事も参照)。Bornavirus は Mononegavirales 目に属する一本鎖(-)鎖 RNA ウイルスである。ちなみに Mononegavirales はウイルスの“目”であり、四つの科が含まれる。すなわち、Bornaviridae (ボルナウイルス科)、Rhabdoviridae (ラブドウイルス科。狂犬病ウイルスなど)、Filoviridae (フィロウイルス科。エボラウイルス、マールブルグウイルスなど)、Paramyxoviridae (パラミクソウイルス科。麻疹ウイルスなど) である。Bornavirus は哺乳類や鳥類に感染し、神経細胞の核内で増殖する。もちろん増殖のために核ゲノムに挿入される必要はない。

Horie らは、神経細胞内での効率的な増殖のために Bornavirus のタンパク質が宿主のタンパク質の真似をしているのではないかという仮説を立て、哺乳類ゲノム中から Bornavirus のタンパク質と類似のタンパク質を探索した。すると2つの遺伝子が見つかり、どちらも Bornavirus の構造タンパク質 N タンパク質と類似していた。相同性は 41% であり、内 1 つは長さも N タンパク質とほぼ一致した。これら 2 つのタンパク質と続く解析で見つかった 2 つの類似配列は EBLN (endogenous Borna-like N) と命名された。

他の哺乳類にも同様に EBLN が見つかったが、霊長類以外の EBLN はヒトの EBLN とは相同ではなく、別々に Bornavirus が取り込まれた結果であることが系統解析から示された。中でも興味深いのはジュウサンセンジリス (*Spermophilus tridecemlineatus*) の EBLN で、感染性の Bornavirus の配列と非常に近く、系統上もその中に含まれることが明らかとなった。また近縁種では挿入が確認されていないこともごく最近挿入されたことを支持する。一方、ヒトを含む霊長類では類人猿、狭鼻猿類、広鼻猿類までの EBLN が相同であることが示された。狭鼻猿

類／類人猿と広鼻猿類が分かれたのは 4000 万年以上前だと考えられるので少なくとも Bornavirus がこの時代には既に存在していたということになる。

それではどのようにして RNA ウイルスがゲノム中に取り込まれるのだろうか？ Horie らは Bornavirus に継続感染している細胞株で PCR を行い、Bornavirus の配列が DNA の形でも検出されること、そのうち一部はゲノム中に挿入されることを明らかにした。感染後 30 日の細胞では Bornavirus の配列のゲノムへの挿入が観察されるので、この現象は速やかに起こると言って良いだろう。周囲の配列を調べたところ、多くに 3'側の polyA と target site duplication が観察されたことから、processed pseudogene と同様に L1 の転移機構により転移していることが強く示唆された。ジュウサンセンジリスの EBLN やヒトの EBLN でも、polyA が観察されることから L1 の関与が支持される。つまり EBLN は mRNA 由来でありウイルスのゲノム RNA 由来ではない。

また、Belyi らは Bornavirus の N 遺伝子だけでなく他の遺伝子も哺乳類ゲノムに挿入されていることを明らかにしている (Belyi et al. 2010)。彼らは Retrovirus 以外の全 RNA ウイルスの 5666 遺伝子について脊椎動物 48 種のゲノム中に挿入されている配列を網羅的に探索した。その結果、挿入されている RNA ウイルスのほとんどはたった 2 つの科のウイルス、すなわち、Bornaviridae と Filoviridae であることが明らかとなった。EBLNに加えて、コウモリの Filovirus の VP35 遺伝子が挿入された例でもタンパク質コード領域がほぼ全長保存されていた。

それだけではなく、二本鎖 RNA ウイルスの Reovirus、(+鎖 RNA ウイルスの Flavivirus、分節(-鎖 RNA ウイルスの Bunyavirus と Orthomyxovirus、(-鎖非分節 RNA ウイルスの Rhabdovirus もゲノム中に挿入されていることが確認されている (Katzourakis and Gifford 2010)。Katzourakis らは Retrovirus 以外の全ウイルスのタンパク質に似た配列をコードしているゲノム配列を哺乳類 44 種と 2 種の蚊、1 種のダニで探索し、上記の他、逆転写酵素を持つ 2 本鎖 DNA ウイルス Hepadnavirus、逆転写酵素を持たない DNA ウイルス Parvovirus、Dependovirus、Circovirus も発見している。哺乳類ではいずれの RNA ウイルスの挿入も複数遺伝子にまたがってはならず、多くが 3' polyA と TSD を持っていたことから挿入はやはり L1 によるウイルス mRNA の trans mobilization であるとわかった。

マウスでは体細胞での RNA ウイルスゲノム配列の挿入が ambisense ((+鎖にも(-鎖にもタンパク質がコードされている) ウイルスである Arenavirus で確認されている (Geuking et al. 2009)。従って全てのタイプのウイルスがゲノム中に挿入される可能性を持っている。今後の課題はなぜこれらのウイルスの配列が保存されてきたかであろう。これらの内在性ウイルス配列が外来ウイルスの感染を防御しているという仮説が提示されているがその検証も含めて今後の発展に期待したい。

Crochu S, Cook S, Attoui H, Charrel RN, De Chesse R, Belhouchet M, Lemasson JJ, de Micco P, de Lamballerie X.

Sequences of flavivirus-related RNA viruses persist in DNA form integrated in the genome of *Aedes* spp. mosquitoes.

*J Gen Virol.* 2004 Jul;85(Pt 7):1971-80.

Maori E, Tanne E, Sela I.

Reciprocal sequence exchange between non-retro viruses and hosts leading to the appearance of new host phenotypes.

*Virology.* 2007 Jun 5;362(2):342-9. Epub 2007 Feb 2. Erratum in: *Virology.* 2007 Nov 10;368(1):218.

Tanne E, Sela I.

Occurrence of a DNA sequence of a non-retro RNA virus in a host plant genome and its expression: evidence for recombination between viral and host RNAs.

*Virology.* 2005 Feb 20;332(2):614-22.

Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K.

Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes.

*Nature.* 2010 Jan 7;463(7277):84-7.

Feschotte C.

*Virology: Bornavirus enters the genome.*

*Nature.* 2010 Jan 7;463(7277):39-40.

Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM.

Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes.

*PLoS Pathog.* 2010 Jul 29;6(7):e1001030.

Katzourakis A, Gifford RJ.

Endogenous viral elements in animal genomes.

*PLoS Genet.* 2010 Nov 18;6(11):e1001191. PubMed PMID: 21124940; PubMed Central PMCID:PMC2987831.

Geuking MB, Weber J, Dewannieux M, Gorelik E, Heidmann T, Hengartner H, Zinkernagel RM, Hengartner L.

Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. Science. 2009 Jan 16;323(5912):393-6.

2010/12/23

2011/01/05 加筆修正

小島 健司 著

禁 無断複写転載