

早くレトロウイルスになりた〜いっ

ウイルスのほとんどは、タンパク質で作られた殻の中にゲノム DNA またはゲノム RNA を包み込んでいる。更に、これを脂質二重膜で包み込んで一層の保護をするウイルスも数多い。ヒトの免疫不全症候群を引き起こす Human Immunodeficiency Virus (HIV) などのレトロウイルスも脂質二重膜で包まれている。この脂質二重膜はエンベロープと呼ばれ、ウイルスの感染の際に細胞膜と融合することで細胞質にウイルスを送り込む役割を果たしている。多くのウイルスのエンベロープは細胞膜に由来し、自分のコードするタンパク質を細胞膜に貫通させることで自分の都合の良い膜を作る。レトロウイルスの場合には、*env* タンパク質と呼ばれるタンパク質を細胞膜に貫通させ、自身を包み込む時と、細胞に感染する時にこの *env* タンパク質が重要な役割を果たす。

細胞から外へ出る能力を持たないレトロトランスポゾンと、ウイルスたるレトロウイルスとの最大の違いは、*env* タンパク質の有無である。LTR retrotransposon は、5'側から順に、*gag*、*pol* と呼ばれる 2 種類のタンパク質をコードしている。ただし、*gag* と *pol* は別々のフレームに分かれて存在している場合もあるし、同じフレームで一つながりにコードされている場合もある。そしてレトロウイルスでは、*pol* の後ろに共通して *env* がコードされている。通常レトロウイルスという単語は、脊椎動物に感染するグループ、vertebrate retrovirus を指す。逆転写酵素が初めて見つかったニワトリの Raus Sarcoma Virus も vertebrate retrovirus に属す。1994 年、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* の LTR レトロトランスポゾン *gypsy* が *env* タンパク質に似たタンパク質（以降 *env* タンパク質と表記する）をコードすることが報告された (Song et al. 1994; Pelisson et al. 1994)。これ以降、いくつかの LTR レトロトランスポゾンが *env* タンパク質をコードしていることが報告されている。しかし、これらの *env* タンパク質は互いにあまり似ていないし、逆転写酵素の系統からしても異なった由来を持つと考えられる。

逆転写酵素の配列の特徴から単系統と考えられる「LTR 型レトロエレメント」には、LTR retrotransposon やレトロウイルスが含まれ、大きな分類群として 9 種類が報告されている。これは、vertebrate retrovirus、hepadnavirus、caulimovirus の 3 グループのウイルスと、Ty1/copia グループ、Ty3/gypsy グループ、BEL/Pao グループの 3 グループの LTR retrotransposon、そして、DIRS/PAT、Ngaro、VIPER の 3 グループの YR retrotransposon である。3 グループの LTR retrotransposon のグループ全てに *env* タンパク質をコードするものが含まれている。

それぞれのグループ毎に *env* タンパク質の特徴を見ていこう。Ty3/gypsy グループには、少なくとも 3 系統で独立に *env* タンパク質が獲得された。ショウジョ

ウバエの gypsy、TED、ZAM、Idefix、297、17.6 を含む昆虫のエレメントのグループが一つで、これらは Errantivirus (あるいは *Errantiviridae*) と総称されている。Errantivirus の *env* タンパク質は *pol* の後ろにコードされており、昆虫のウイルスである Baculovirus の envelope タンパク質と相同であることが示されている (Malik et al. 2000; Rohrmann and Karplus 2001)。Baculovirus は昆虫に感染する巨大な DNA ゲノムを持つウイルスである。多くの Baculovirus は gp64 という envelope タンパク質を用いるが、gp64 を持たない Baculovirus ではマイマイガ核多角体病ウイルス *Lymantria dispar* nucleopolyhedrovirus の LD130 に代表される異なる種類の envelope タンパク質を利用する。Errantivirus の *env* は LD130 と相同であり、どちらも N 末にシグナルペプチド、C 末に膜貫通領域、中央部に coiled-coil domain を持つ。Errantivirus は Baculovirus から *env* タンパク質を獲得したのだろう。

同じ Ty3/gypsy グループに属す Athila はシロイヌナズナ *Arabidopsis thaliana* のエレメントである。Athila は *pol* の後ろに膜貫通性領域を持つタンパク質をコードしており、これが *env* タンパク質であると考えられている (Wright and Voytas 1998; 2002)。他には、大豆 *Glycine max* の Calypso、エンドウ豆の Cyclops などがあり、幅広い種子植物に分布している (Vicent et al. 2001; Wright and Voytas 2002)。ショウジョウバエ *Drosophila buzzatii* の Ty3/gypsy グループのエレメント Osvaldo も *env* タンパク質をコードするが、gypsy と Athila とも近くなく、また、*env* タンパク質自身にも他のタンパク質との配列の類似性は認められない (Pantazidis et al. 1999)。

Ty1/copia グループでは Agrovirus と名付けられたグループのいくつかのエレメントが *env* タンパク質をコードしている (Peterson-Burch and Voytas 2002)。最初に見つかった SIRE-1 は大豆のエレメントで、SIRE-1 の *env* タンパク質には、膜貫通領域と coiled-coil domain の 2 つの *env* タンパク質の特徴を示す領域が認められる (Laten et al. 1998)。

BEL/Pao グループでは、線虫の 2 グループのエレメントで *env* タンパク質が観察される。一つは、*Carnorhabditis elegans* の Cer7、Cer13、Cer14 である (Bowen and McDonald 1999)。これらの *env* タンパク質でもシグナルペプチド、N グリコシル化部位、膜貫通領域が予測されている。更に、Cer の *env* タンパク質は Phlebovirus の糖タンパク質 G2 とよく似ている (Malik et al. 2000)。Phlebovirus はマイナス鎖一本鎖 RNA ウイルスで動物植物に広く分布する。また、Phlebovirus に近縁な植物の一本鎖 RNA ウイルスである Tenuivirus の糖タンパク質とも相同性が認められる。一方、同じ線虫の仲間でも回虫 *Ascaris lumbricoides* の Tas は別の *env* タンパク質をコードしている。こちらは Herpesvirus の gB 糖タンパク質に

わずかに類似性を示す (Malik et al. 2000)。gB タンパク質は Herpesvirus の envelope タンパク質であり、ウイルスの細胞接着と膜の融合に働く。

ここまで *env* タンパク質を持つ LTR retrotransposon は全てレトロウイルスであるかのように記述してきた。しかし、本当に *env* タンパク質を持つものは全てレトロウイルスとして振る舞うことができるのだろうか？レトロウイルスとして認められるためには、まず、ある細胞から別の細胞へ感染出来ること、そして、ある個体から別の個体に感染できること、の2点を確認されなければならない。現在のところ、vertebrate retrovirus 以外では gypsy のみがこの条件を満たしている (Kim et al. 1994)。

gypsy の転移の起こりやすい座位として *ovo* 遺伝子座が知られていた。*ovo* 遺伝子が壊れていると卵巣が形成されない。優性変異 *ovo^{DI}* により卵巣が形成されない個体の *ovo* 遺伝子に gypsy が転移すると、変異が劣性となり、卵巣が形成される個体が出現する。Kim らはこれを応用して、活性のある gypsy を持たない *ovo^{DI}* の胚に、活性のある gypsy を持つ胚の細胞質を注入すると、卵巣が形成される個体が出現することを示した。さらに、生殖細胞系列以外に注入しても卵巣が出来る個体生まれることから、細胞から細胞への gypsy の感染が起こっている可能性が示唆された。これを確かめるために、gypsy を持った個体をすりつぶし、餌と混ぜて gypsy を持たない個体に与えたところ、gypsy の *ovo^{DI}* 座位への転移が観察された。このように、gypsy は細胞から細胞への感染だけではなく、個体から個体への感染の能力も備えていることが確認できたので、gypsy はレトロウイルスであると言ってよいだろう。他の *env* タンパク質をコードする LTR retrotransposon が本当にレトロウイルスであると言えるのかどうかは今後の解析を待つほか無い。

Song SU, Gerasimova T, Kurkulos M, Boeke JD, Corces VG.

An env-like protein encoded by a Drosophila retroelement: evidence that gypsy is an infectious retrovirus.

Genes Dev. 1994 Sep 1;8(17):2046-57.

Pelisson A, Song SU, Prud'homme N, Smith PA, Bucheton A, Corces VG.

Gypsy transposition correlates with the production of a retroviral envelope-like protein under the tissue-specific control of the Drosophila flamenco gene.

EMBO J. 1994 Sep 15;13(18):4401-11.

Malik HS, Henikoff S, Eickbush TH.

Poised for contagion: evolutionary origins of the infectious abilities of invertebrate retroviruses.

Genome Res. 2000 Sep;10(9):1307-18.

Rohrmann GF, Karplus PA.

Relatedness of baculovirus and gypsy retrotransposon envelope proteins.

BMC Evol Biol. 2001;1:1.

Wright DA, Voytas DF.

Potential retroviruses in plants: Tat1 is related to a group of Arabidopsis thaliana Ty3/gypsy retrotransposons that encode envelope-like proteins.

Genetics. 1998 Jun;149(2):703-15.

Wright DA, Voytas DF.

Athila4 of Arabidopsis and Calypso of soybean define a lineage of endogenous plant retroviruses.

Genome Res. 2002 Jan;12(1):122-31.

Vicient CM, Kalendar R, Schulman AH.

Envelope-class retrovirus-like elements are widespread, transcribed and spliced, and insertionally polymorphic in plants.

Genome Res. 2001 Dec;11(12):2041-9.

Pantazidis A, Labrador M, Fontdevila A.

The retrotransposon Osvaldo from Drosophila buzzatii displays all structural features of a functional retrovirus.

Mol Biol Evol. 1999 Jul;16(7):909-21.

Peterson-Burch BD, Voytas DF.

Genes of the Pseudoviridae (Ty1/copia retrotransposons).

Mol Biol Evol. 2002 Nov;19(11):1832-45.

Laten HM, Majumdar A, Gaucher EA.

SIRE-1, a copia/Ty1-like retroelement from soybean, encodes a retroviral envelope-like protein.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jun 9;95(12):6897-902.

Bowen NJ, McDonald JF.

Genomic analysis of Caenorhabditis elegans reveals ancient families of retroviral-like elements.

Genome Res. 1999 Oct;9(10):924-35.

Kim A, Terzian C, Santamaria P, Pelisson A, Purd'homme N, Bucheton A.

Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Feb 15;91(4):1285-9.

2007/03/13

小島 健司 著
禁 無断複写転載