

## 寄生因子とその寄生因子：LINE と SINE

ヒトゲノムのおよそ 20%は LINE、15%は SINE と呼ばれる反復配列が占めている。LINE は long interspersed (nuclear) element の略、SINE は short interspersed (nuclear) element の略で、当初命名された際には、散在型の反復配列の長いものと短いものという分類であった。しかし、その後の解析により LINE は逆転写酵素とエンドヌクレアーゼをコードし、non-long terminal repeat (non-LTR) retrotransposon と呼ばれる転移因子と同じものであることがわかった。一方、SINE は tRNA や 7SL RNA、5S rRNA など RNA 遺伝子と類似した配列を持つが、タンパク質はコードしていない。Ohshima らは LINE と SINE の 3'末端によく似た配列が存在することから、SINE は LINE のタンパク質に依存して転移するというモデルを提示した (Ohshima et al. 1996) が、それは長い間仮説のままであった。

SINE を LINE が転移させることを実験的に証明したのは同じ Okada のグループである (Kajikawa and Okada 2002)。発表が前後するが、2004 年の論文で、Kajikawa らはウナギから 1つの LINE と 2つの SINE を報告している (Kajikawa et al. 2004)。ウナギの LINE は、ヒトのもはや転移しない LINE である L2 (LINE2) とよく似ていたことから unaL2 (unagi の L2)、SINE は unaSINE1、unaSINE2 と命名した。unaSINE1、unaSINE2 の 3'末端の 30~40 塩基は、unaL2 の 3'末端によく似ている。この領域では、RNA がステムループ構造を取ることが予想された。

ヒトの L1 では、neomycin 耐性遺伝子を組み込んで、L1 が転移した場合にのみ neomycin 耐性遺伝子が発現するような実験系が既に成立していた (Moran et al. 1996)。この系では、L1 の内部に neomycin 耐性遺伝子を逆向きに挿入し、さらにその中に順方向のイントロンが挿入されている。これを乗せたプラスミドをヒトの培養細胞である HeLa 細胞にトランスフェクションする。もし、プラスミドがそのままの状態ゲノム中に組み込まれた場合には、neomycin は逆向きのイントロンを含んでいるため neomycin 耐性にはならない。一方、L1 が転移した場合には、イントロンが除かれた RNA が転移するので neomycin 存在下で細胞が増殖できる。プラスミドにもマーカー遺伝子を組み込んでおけば、そのマーカーを含む細胞における neomycin 耐性の細胞の割合で転移率が計算できる。Kajikawa らはこれを unaL2 に応用した。unaL2 の本来の宿主はウナギであるが、幸いなことにヒトの HeLa 細胞でも転移した。

unaL2 の転移には、当然逆転写酵素とエンドヌクレアーゼが必要であるが、同時に unaSINE1 に類似した 3'末端の配列に変異を入れた際にも極端に転移効率が低下した。また、unaL2 をコードするプラスミドと、neomycin 耐性遺伝子の後

ろに unaL2 の 3'末端領域をコードするプラスミドを同時にトランスフェクションした場合には、neomycin 耐性細胞が観察された。つまり unaL2 のタンパク質は自身をコードする RNA だけではなく、他の RNA を転移させる能力も持っている。これを *trans* の転移と呼ぶ。その際、*trans* に転移させるには unaL2 の 3'末端 60bp があれば十分であった。また、unaSINE1 の 3'末端 60bp あるいは unaSINE1 全長を入れた場合にも *trans* に転移させることが可能であった。一方、他の LINE、SINE の 3'末端の場合には転移させることができなかった。この結果は、LINE が 3'末端配列を共有する SINE を転移させているという仮説を支持する結果である。unaSINE2 についても同様に unaL2 のタンパク質が *trans* に転移させることが示されている (Kajikawa et al. 2005)。

LINEにとって自分以外の配列を転移させることは本意ではない。そのために、LINE は *cis* preference と呼ばれる性質を持っている。*cis* preference とは、自分をコードしている RNA を選択的に逆転写する性質である。unaL2 では L1 に比べてこの *cis* preference が弱い。ヒトの L1 では *trans* な転移は *cis* の転移の十分の一から百分の一程度なのに対して、unaL2 では *trans* な転移が *cis* の転移効率の約 36%程度も起こっている。L1 は鋳型 RNA の配列をほとんど認識せずに、3'末端に polyA がある RNA を転移させる。このため、もし *cis* preference が弱いと他の RNA ばかりを転移させてしまうことになる。一方、unaL2 は 60bp 程度の配列を認識するため、他の RNA を転移させてしまう可能性は低い。自分自身を転移するという目的のために、*cis* preference と 3'末端配列認識は相補的に働いていると言える。この 3'末端配列認識を逆手にとって LINE に寄生して自身の増殖を可能にしたのが SINE であろう。とはいっても、やはり *trans* の転移効率は *cis* に比べて良くない。そこで、SINE に要求される性質として、転写効率が高いことが求められる。また、LINE と同様、自身の中にプロモーターを内包していなければいけない。このような制約の下、SINE は tRNA などの RNA 遺伝子の頭を持ち、LINE とそっくりの尾を持つキメラの姿を持つに至ったのだろう。

Ohshima K, Hamada M, Terai Y, Okada N.

The 3' ends of tRNA-derived short interspersed repetitive elements are derived from the 3' ends of long interspersed repetitive elements.

Mol Cell Biol. 1996 Jul;16(7):3756-3764.

Kajikawa M, Okada N.

LINEs mobilize SINEs in the eel through a shared 3' sequence.

Cell. 2002 Nov 1;111(3):433-444.

Kajikawa M, Ichiyanagi K, Tanaka N, Okada N.

Isolation and characterization of active LINE and SINEs from the eel.

Mol Biol Evol. 2005 Mar;22(3):673-682.

Erratum in: Mol Biol Evol. 2005 Apr;22(4):1159.

Moran JV, Holmes SE, Naas TP, DeBerardinis RJ, Boeke JD, Kazazian HH Jr.

High frequency retrotransposition in cultured mammalian cells.

Cell. 1996 Nov 29;87(5):917-27.

2006/04/12

小島 健司 著

禁 無断複写転載