

## 自然界のウイルスベクター：polydnavirus

ハチ（蜂）というと大きな巣を作り、毒針を持つミツバチやスズメバチの印象が強いが、ハチの多くは寄生という生活形態を採る。寄生蜂も多様だが、例えばアオムシコマユバチはモンシロチョウの幼虫に卵を産みつけ、イモムシの生育に合わせて体内で成長し、やがて宿主を殺して外に出る。寄生蜂の中でも、ヒメバチ上科（Ichneumonoidea）に属するヒメバチ科（Ichneumonidae）とコマユバチ科（Braconidae）のハチたちは極めて面白い毒を持っている。この毒はイモムシの自然免疫を抑制し、体内でハチの幼虫が生育できるようにするものなのだが、なんと、ウイルスなのである。ヒメバチ科とコマユバチ科に見られるこのウイルスは複数の二本鎖環状 DNA から構成されるゲノムを持ち、polydnavirus と総称されている。分節ゲノムは RNA ウイルスではインフルエンザウイルスなどで見られるが、DNA ウイルスでは他に例を見ない。polydnavirus は単系統ではないと考えられており、ヒメバチ科のウイルスは Ichnovirus、コマユバチ科のウイルスは Bracovirus と分類され、配列上ほとんど共通点は見られない。しかし、生活環は驚くほど共通している。今回は、polydnavirus について、Drezen らの総説に基づいて紹介しよう（Drezen et al. 2003）。

polydnavirus は寄生蜂のゲノムに組み込まれている。例えば、Bracovirus に属する *Cotesia congregata* polydnavirus のゲノムは寄生蜂 *Cotesia congregata* の第 5 染色体短腕に一まとまりになって存在している。Ichnovirus のゲノムも、一まとまりになっているという証拠こそ出ていないもののハチの染色体上に乗っている。この polydnavirus ゲノムはハチのメスの卵巣の中でだけ増殖し、多数の環状二本鎖 DNA がウイルス粒子として、卵と一緒にイモムシ（あるいは卵）の体内に産みつけられる。イモムシの中でも polydnavirus は増殖しないが、遺伝子を発現させ、免疫系を阻害する。Bracovirus ではウイルス粒子はそれぞれ 1 つの環状 DNA しか含んでいないが、Ichnovirus ではゲノム 1 個分の DNA が 1 つのウイルス粒子に入っている。従って、Brachovirus では多様なウイルス粒子の集合体ととらえることができる。

どのようにしてウイルス粒子が生成されるのかについてはあまりわかっていない。ハチゲノム中のウイルスゲノムは 1 カ所にまとまっているとは言っても、一つながりになっているわけではなく、間にウイルス粒子に含まれない配列が挟まっている。このような spacer の少なくとも一部はウイルスゲノムと一緒に卵巣内で増幅されることがわかっている。また、*Campoletis sonorensis* polydnavirus の構造タンパク質 p44 の遺伝子はウイルス粒子中に含まれていないが、一緒に増幅される。このことから、ウイルスゲノム一式がハチゲノムから切り出され、増幅された後に更にウイルス粒子に入れる必要のあるゲノム配列

だけが切り出されてイモムシに産みつけられると考えられる。これを示唆する現象として、Ichnovirus ではウイルス粒子の中に、長い環状 DNA と、その内部で組み換えを起こして小さくなった環状 DNA との両方が存在していることが知られている。この現象は nesting と呼ばれている。Bracovirus ゲノムのそれぞれの DNA 断片の末端付近には同方向の不完全な繰り返し配列があり、Hin ファミリーの組み換え酵素（チロシンリコンビナーゼの 1 種）の認識配列との類似性が指摘されているので、おそらくは相同配列の組み換えによってハチゲノムから切り出されるのであろう。

近年になって複数の polydnavirus のゲノム配列が決定されている (Espagne et al. 2004; Webb et al. 2006) が、その遺伝子構成もウイルスらしからぬものである。*Cotesia congregata* polydnavirus (CcPDV) のゲノムサイズは 567,670bp とウイルスの中でも最大級の大きさである。同じ Brachvirus でも *Microplitis demolitor* brachvirus (MdBV) のゲノムサイズは 189,088bp で半分以下の大きさ。Ichnovirus の *Campoletis sonorensis* ichnovirus (CsIV) のゲノムサイズは 246,707bp である。これらの大きさはウイルス最大の Mimivirus には及ばないものの、Poxvirus や Herpesvirus よりも大きい。分節 DNA の数は CcPDV が 30、MdBV が 15、CsIV が 24 と幅が広い。またそれぞれの分節 DNA の大きさも CcPDV が 5-40kb、MdBV が 3-34kb、CsIV が 6-20kb と分節ごとに大きく異なる。最初に読まれた CcPDV では非コード領域がゲノム全体の 70% 以上もあり、156 個の遺伝子中 69% にはイントロンが含まれていた。ただし、イントロンの数の推定は使用したプログラムによって異なり、Webb らは 6.8% にしかイントロンは含まれないとしている。同じ Webb らの基準では、MdBV の遺伝子 61 個の 16%、CsIV の遺伝子 101 個の 10% がスプライシングされている計算になる。いずれにせよこれほど大量にタンパク質をコードしない配列を含むというのはウイルスでは規格外である。反復配列も多く、50bp 以上の長さの反復配列の総和はゲノム全体の約 15% を占める。一部の配列は昆虫のレトロトランスポソンの配列と類似性が認められることから、これらの反復配列は、寄生蜂のゲノム中で他の領域から転移してきたものであると考えられる。

遺伝子の構成もウイルスらしくない。まず、ウイルス粒子を構成するタンパク質の遺伝子が見当たらない。前述のように、*Campoletis sonorensis* polydnavirus の構造タンパク質 p44 の遺伝子はウイルス粒子中に含まれない。ウイルスの複製に関する遺伝子も見つからない。イモムシの中でウイルスが増殖できないのも当然である。持っている遺伝子も良く似た遺伝子をたくさんコードしている。おそらく遺伝子重複によって生じたのであろう。CcPDV では 9 つの遺伝子ファミリーで全遺伝子の 42.5% を占めている。Bracovirus では、チロシンフォスターゼ遺伝子が最多で、Ichnovirus では rep 遺伝子が最多である。数の多い遺伝

子の内、チロシンフォスファターゼや Vankyrin (I $\kappa$ B-like) 、 glc などは免疫系の抑制に働くと考えられている。

polydnavirus の存在様式はウイルスベクターそのものである。寄生蜂の体内では、卵巣特異的なプロモータにより複製蛋白質が発現し、ウイルスゲノムが増幅され、別に合成された構造蛋白質と一緒にあってウイルス粒子が形成される。構造蛋白質や複製蛋白質は遺伝子組み換えによってハチゲノム中に組み込まれている。発現が制御されているので思わぬところでウイルスが増殖して害を受けることは無い。ウイルス粒子がイモムシの体内に注射されると細胞内に侵入し免疫抑制作用を持つ遺伝子を発現させる。ここではウイルスの増殖は起こらない。寄生蜂は自身が害を受けないようにウイルスを制御しながら、自分のために利用している。このウイルスの家畜化がどのようにして起こったのかは非常に興味深い、polydnavirus がウイルスに由来するのかどうかすら明らかではない。全容が明らかになるまでにはまだまだ時間がかかりそうである。

Drezen JM, Provost B, Espagne E, Cattolico L, Dupuy C, Poirié M, Periquet G, Hugué E.

Polydnavirus genome: integrated vs. free virus.

J Insect Physiol. 2003 May;49(5):407-17. Review.

Espagne E, Dupuy C, Hugué E, Cattolico L, Provost B, Martins N, Poirié M, Periquet G, Drezen JM.

Genome sequence of a polydnavirus: insights into symbiotic virus evolution.

Science. 2004 Oct 8;306(5694):286-9.

Webb BA, Strand MR, Dickey SE, Beck MH, Hilgarth RS, Barney WE, Kadash K, Kroemer JA, Lindstrom KG, Rattanadechakul W, Shelby KS, Thoetkiattikul H, Turnbull MW, Witherell RA.

Polydnavirus genomes reflect their dual roles as mutualists and pathogens.

Virology. 2006 Mar 30;347(1):160-74.

2008/02/05

小島 健司 著

禁 無断複写転載