

## ウイルスに寄生するウイルスとプラスミド： virophage, transpoviron

*Acanthamoeba polyphaga* から発見された、小さな原核生物のゲノムサイズを超えた巨大なゲノムを持つウイルス mimivirus は、そのウイルス粒子の大きさも含め、それまでのウイルスの定義を超える存在だった（「4. 細菌よりも大きなウイルス： mimivirus」参照）。この mimivirus はイギリスの Bradford にある冷却水塔から分離された *Acanthamoeba polyphaga* に感染していたものであった。パリの冷却水塔から分離された *Acanthamoeba polyphaga* からはこれとは少し異なったウイルスが発見された。このウイルスは mimivirus とほぼ同じながら、配列が少し異なる事から mamavirus と名付けられた。このウイルスの増幅の場合、そして感染した細胞から、La Scola らは、50nm の正 20 面体の粒子を発見した（La Scola et al. 2008）。Sputnik と名付けられたこの粒子は、mamavirus の感染していない状態では増殖しないが、mamavirus が感染した細胞内では増殖する。更に、Sputnik が増殖すると、mamavirus のウイルス粒子に奇形が生じ、感染可能な粒子の量は 70% も低下し、宿主の死亡率も 3 分の 1 まで低下した。自己増殖能を持たないがウイルスに依存して増殖するものとしては satellite virus が知られているが、ウイルスの増殖を抑制するという点で Sputnik は寄生的である。ここから著者らは、bacteriophage に対応し、ウイルスに寄生するウイルスと言う意味でこのようなウイルスの総称として”virophage”を提案した。

Sputnik は 18343bp の二本鎖環状 DNA ゲノムを持ち、21 個のタンパク質をコードしている。そのうち 3 つ(ORF6, 12, 13)は mimivirus に由来する。2 つはウイルスの primase (TV-pol)-superfamily 3 helicase (ORF13)とコラーゲン様のタンパク質(ORF6)である。他の遺伝子としては、巨大ウイルスによく見られる FtsK-HerA タイプの packaging ATPase (ORF3)、Zn-ribbon domain (ORF4, 14)、IS3 型の転移酵素の DNA 結合ドメイン (ORF17)、tyrosine recombinase (ORF10)などが見つかった。また、MULDI-TOF mass spectrometry の結果から、ORF20 の産物は最も多く発現しているタンパク質なので major capsid protein、それよりも少ないが検出可能なタンパク質なので、ORF08 と ORF19 の産物は minor capsid protein と推定できた。

2011 年には、Polinton と共通する遺伝子を持つ virophage、Mavirus が発見された（Fischer and Suttle 2011）。Mavirus は巨大ウイルスの 1 種 *Cafeteria roenbergensis* virus (CroV) に寄生するウイルスで 19603bp の二本鎖 DNA ゲノム中に 20 種類のタンパク質をコードしている。これらのタンパク質をコードする遺伝子の上流には CroV の late promoter motif が見つかる。従って Mavirus の遺伝子発現は CroV に依存している。コードされているタンパク質の内には、Sputnik と類似するものとして、capsid protein、DNA-pumping ATPase (packaging ATPase)、cysteine

protease、GIY-YIG endonuclease が含まれる。ただし Sputnik の遺伝子との類似性は低い。一方で Mavirus は Polinton と類似したタンパク質もコードしている。特に、Chromodomain を下流に持つ DDE integrase と DNA polymerase B は Polinton に特徴的な組み合わせであり、Mavirus が 50bp ほどの逆位反復配列を持つ事と考え合わせると、Mavirus と Polinton の一部の領域が少なくとも共通の祖先を持つ事は明らかである。また、DNA-pumping ATPase も Polinton で良く見つかる遺伝子である。著者らはこれを元にして、Polinton が virophage から派生した可能性を議論している。

3 番目に見つかった virophage は、南極大陸の Organic lake の水サンプルから見つかった OLV (Organic lake virophage) である (Yau et al. 2011)。OLV は OLPV (Organic lake phycodnavirus) に寄生して増殖し、26421bp の環状 DNA を持つ。Sputnik と共通する遺伝子は 6 つコードされており、うち 3 つは primase (TV-pol)-superfamily 3 helicase, packaging ATPase および major capsid protein である。OLPV に近縁なウイルスはハプト藻や緑藻のプラシノ藻に感染する。この virophage は捕食者のいない閉鎖的な生態系において、ウイルスの増殖を抑え、ウイルスの宿主となる藻類の増殖を助ける働きを持っている。

4 番目の virophage として報告されたのは、Lentille virus に寄生する Sputnik 2 である (Desnues et al. 2012)。Sputnik 2 ゲノムは確かに Lentille virus のウイルス粒子中に存在している。Sputnik 2 のゲノムサイズは 18338bp であった。同時に 7420bp の配列が、Lentille virus ゲノムよりも大量にウイルス粒子から見つかって来た。これは 6 つの遺伝子をコードし、末端に約 530bp の逆位反復配列を持っていた。この配列は線状プラスミドとしてウイルス粒子中に存在している。これを著者らは transpoviron と命名した。他の Mimivirus の過去のゲノム解読でもウイルスゲノム本体よりもコピー数が多いものとして transpoviron の配列が得られていた。これらは Courdo7、Monve、Mamavirus に付随するそれぞれ 6594bp、6717bp、7438bp の配列である。Lentille virus と Mamavirus の transpoviron は末端に逆位反復配列があった。それぞれの transpoviron は 6-8 個のタンパク質をコードしているが、全てに共通するのは 2 遺伝子のみであった。最も長い遺伝子は C 末側に superfamily I helicase ドメインを持つ。2 つ目の遺伝子は C2H2 zinc finger タンパク質をコードし、これは Sputnik の V4 および V14 タンパク質と類似している。Courdo7 以外の transpoviron は他に transposase を共通にコードしている。transposon との名前の類似性に反して transpoviron はウイルスゲノムに挿入される因子ではない。

Yutin et al. 2013 では virophage の配列が詳細に再解析されている。代表的な 3 種の virophage (Sputnik, Mavirus, OLV) の遺伝子を比較したところ、共通する遺伝子は 6 つあった。すなわち、(1) primase (TV-pol)-superfamily 3 helicase, (2)

packaging ATPase, (3) cysteine protease, (4) Zn-ribbon domain, (5) major capsid protein, (6) minor capsid protein である。Mavirus と OLV では、Zn-ribbon domain は GIY-YIG endonuclease と融合している。2つの capsid protein と packaging ATPase、cysteine protease の配列を元に系統関係を調べると、virophage の単系統性は強く支持される。一方で、primase (TV-pol)-superfamily 3 helicase の各ドメインは異なる起源を持つ可能性が高いことが系統解析で示された。

更に Mavirus と Polinton の系統関係を共通する4つの遺伝子 (DNA polymerase B, DDE-integrase, C5 protease, packaging ATPase) を利用して解析したところ、Mavirus は Polinton から派生したことが弱いながらも示された。これは、Polinton と virophage の組換えにより Mavirus が生まれた事を示唆している。transpoviron の2つの遺伝子 (Zn-ribbon domain, DNA binding subunit of transposase) は Sputnik の遺伝子と高い相同性があることから、virophage から取り込んだ事は明白である。transpoviron の superfamily I helicase は Polinton に似たテトラヒメナの転移因子 Tlr1 の持つものに近縁である。

virophage と transpoviron はウイルスや転移因子から様々な遺伝子を取り込んで進化して来た。virophage は巨大ウイルスに寄生するウイルスとして、transpoviron は巨大ウイルスに寄生する線状プラスミドとして存在している。Mavirus はゲノムに挿入されるタイプの virophage であろうし、他の virophage は挿入されるステップを持たないタイプであろう。Polinton との関係については、ウイルスや転移因子が活発に遺伝子をやり取りしていることを考えると、一部の遺伝子の一致を基に片方の起源を語るのは時期尚早であろう。また異なった特徴を持つ新規遺伝子の発見を期待したい。

La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, Merchat M, Suzan-Monti M, Forterre P, Koonin E, Raoult D.

The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus.

Nature. 2008 Sep 4;455(7209):100-4. doi: 10.1038/nature07218.

PMID: 18690211 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fischer MG, Suttle CA.

A virophage at the origin of large DNA transposons.

Science. 2011 Apr 8;332(6026):231-4. doi: 10.1126/science.1199412. Epub 2011 Mar 3.

PMID: 21385722 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free Article

Yau S, Lauro FM, DeMaere MZ, Brown MV, Thomas T, Raftery MJ, Andrews-Pfannkoch C, Lewis M, Hoffman JM, Gibson JA, Cavicchioli R.

Virophage control of antarctic algal host-virus dynamics.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 12;108(15):6163-8. doi: 10.1073/pnas.1018221108. Epub 2011 Mar 28.

PMID: 21444812 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article

Desnues C, La Scola B, Yutin N, Fournous G, Robert C, Azza S, Jardot P, Monteil S, Campocasso A, Koonin EV, Raoult D.

Provirophages and transpovirons as the diverse mobilome of giant viruses.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 30;109(44):18078-83. doi: 10.1073/pnas.1208835109. Epub 2012 Oct 15.

PMID: 23071316 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article

Yutin N, Raoult D, Koonin EV.

Virophages, polintons, and transpovirons: a complex evolutionary network of diverse selfish genetic elements with different reproduction strategies.

Virology. 2013 May 23;10:158. doi: 10.1186/1743-422X-10-158.

PMID: 23701946 [PubMed - in process] Free PMC Article

2014/05/02

小島 健司 著

禁 無断複写転載