

ヒトゲノム内の RNA ウイルス由来配列の制御機構と遺伝子発現への影響を解明 ーウイルス共進化の解明と新たなウイルス防御機構の発見に道を開くー

概要

朝長啓造ウイルス研究所教授、本田知之同研究所助教、惣福梢医学研究科博士課程学生4年らの研究グループは、ヒトゲノムに組み込まれた RNA ウイルス由来配列がヒト遺伝子の発現を変化させることを発見しました。さらに、このウイルス由来配列の詳しい発現解析から、ヒトゲノムには RNA ウイルス由来配列の発現を抑える仕組みがあることを証明しました。

生物は、感染したウイルス遺伝子をゲノムに組み込むことで進化してきたと考えられています。これまでに、生物のゲノムに組み込まれたウイルス遺伝子の生物ゲノムへの影響は、レトロウイルス以外では知られていませんでした。これまで研究グループでは、レトロウイルス以外の RNA ウイルスであるボルナウイルスが、ヒトをはじめとする多くの生物ゲノムに内在化していることを明らかにしていました。

本研究はまず、生物ゲノムに組み込まれている RNA ウイルス由来配列の詳しい発現様式を明らかにした初の報告として意味があります。また、ヒトゲノムに存在する7つの内在性ボルナウイルス配列「hsEBLN」がそれぞれの臓器で異なる発現を示すこと、そして特定の hsEBLN では精巣以外での発現が抑えられていることを発見しました。さらに、発現が抑えられている hsEBLN の発現を人工的に上昇させることで、近接する遺伝子の発現量が増えることを証明しました。これは、ゲノムへの影響が謎であった RNA ウイルス由来配列の宿主ゲノム進化への関与を示す画期的な発見であり、ウイルスと宿主である人類が互に関連し合って進化してきた“共進化”を解明する新しい手掛かりになると期待されます。宿主細胞における内在性ボルナウイルスの発現制御および発現産物の機能の解明は新しいウイルス防御法の発見にもつながると期待されます。

本研究成果は、2015年8月28日（日本時間）付の国際学術雑誌「Cell Reports」に掲載されます。

1. 背景

私たちのゲノムにはレトロウイルスに由来する配列「内在性レトロウイルス」が多数存在しており、ヒトゲノムでは約8%を占めることが知られています。内在性レトロウイルスは過去における外来性レトロウイルス感染の痕跡であり、進化過程におけるレトロウイルスと宿主との共存関係を明らかにする極めて有用な手段を提供しています。また、ウイ

ルス感染が宿主進化に及ぼす影響についても、内在性レトロウイルスの研究により、これまで多くの知見が明らかにされてきました。

一方、朝長の研究グループが発見した「内在性ボルナウイルス」は、ヒトゲノムに存在する唯一の非レトロウイルス型内在性ウイルスであり、多くの脊椎動物ゲノムで系統的な内在化が見つかる唯一の RNA ウイルス由来配列です (Nature 463:84-87 [2010])。そのため、内在性ボルナウイルスの研究は、RNA ウイルスが生物の進化過程において、どのように宿主と共存してきたのかについての謎を解く有用なツールと考えられています。実際に、研究グループはジリスのゲノムに存在するボルナウイルス配列が、外来性のボルナウイルス感染への抵抗性を宿主に付与していることを報告しています (PNAS. 111:13175-13180 [2014])。しかし、ヒトゲノム中の内在性ボルナウイルス配列については、その機能は全くわかっていませんでした。

2. 研究の内容・成果

ヒトゲノムには、染色体上の異なる 7 ヶ所に内在性ボルナウイルス配列「hsEBLN」が存在しています。まず始めに、hsEBLN が転写されているかを明らかにするため、ヒトのさまざまな臓器および細胞株における hsEBLN RNA をリアルタイム PCR で定量しました。その結果、7 つの hsEBLN のうち、4 つは多くの臓器で広く発現していたのに対し、3 つは主に精巣のみで高い発現を示しました。これは、hsEBLN が組み込まれたゲノムの位置に依存すると考えられました。また、hsEBLN の中でボルナウイルスタンパク質と相同性が高く、タンパク質をコードできる長い読み枠を保持している hsEBLN-1 は、精巣以外ではほとんど発現が見られませんでした。そこで、宿主による hsEBLN-1 発現の能動的な制御を予想し、さまざまな方法を用いてエピジェネティック制御の関与を解析しました。その結果、hsEBLN-1 はヒストン脱アセチル化酵素および DNA メチル化酵素による複合的な転写抑制を受けていることがわかりました。さらに、ヒストンのメチル化酵素 ESET による転写抑制も示されました (図 1)。面白いことに、脱アセチル化酵素が優位に働く転写制御機序は、内在性レトロウイルスではほとんど報告されておらず、外来性レトロウイルスの抑制で見られる機序と同様であることが明らかになりました。すなわち、内在性レトロウイルスと内在性ボルナウイルスとでは、転写抑制の仕組みが異なることが示されました。さらに、自発的なゲノム転移をおこなわない内在性ボルナウイルスの転写抑制の意味を明らかにするために、人工的に hsEBLN-1 の転写を誘導し、宿主遺伝子の発現に与える影響を調査しました。その結果、hsEBLN-1 の発現が高まることで、hsEBLN-1 の下流に存在する宿主遺伝子の転写活性が顕著に低下することがわかりました。同様の現象は、hsEBLN-1 を持たないげっ歯類の同じゲノム領域では見られませんでした (図 2)。このことは、hsEBLN-1 のゲノムへの組み込みが、挿入部位近傍の遺伝子発現に影響を与えるこ

とを示しています。

3. 波及効果および今後の予定

今回、ヒトゲノムにおける RNA ウイルスの組み込みが、宿主遺伝子の発現に影響を与えていることが明らかとなりました。また、自発的な転移活性を持たない内在性ボルナウイルスが内在性レトロウイルスとは異なる仕組みで、エピジェネティックな転写制御を受けていることも示唆されました。本研究は、生物ゲノムに多数存在する非レトロウイルス型内在性ウイルスの宿主ゲノムへの影響を明らかにしたところが画期的であり、生物進化におけるウイルス感染の役割について新たな概念を提唱できるものと考えられます。また、RNA ウイルスと宿主の共進化の謎を解き明かす発端になると考えられます。今後は、多種動物を対象に、内在性ボルナウイルスの発現制御と転写産物の機能について詳細に解析していくことで、これまでとは異なる抗ウイルス機構の発見にもつながると期待されます。

論文タイトル・著者

Transcription Profiling Demonstrates Epigenetic Control of Non-retroviral RNA Virus-Derived Elements in the Human Genome

Kozue Sofuku, Nicholas F. Parrish, Tomoyuki Honda*, and Keizo Tomonaga*

(Cell Reports 12, 1–7, 2015)

* 責任著者

用語解説

- エピジェネティック制御

ゲノム情報を変化させない遺伝子発現制御。主に、アセチル化やメチル化などのヒストン修飾によるものや、DNA メチル化によるものが知られている。

- ゲノム転移（転移）

内在性レトロウイルスなどが、元あったゲノムの位置とは異なる位置に、自身の配列をコピーして挿入すること。自発的にゲノム転移するためには、その配列が逆転写酵素を持つ必要がある。内在性レトロウイルスは、逆転写酵素を持つため、自発的にゲノム転移する。一方、内在性ボルナウイルスは、逆転写酵素を持たないため、自発的にゲノム転移しない。

注意事項

この資料に使用している図や写真等は著作権(版權)等の問題はございません。

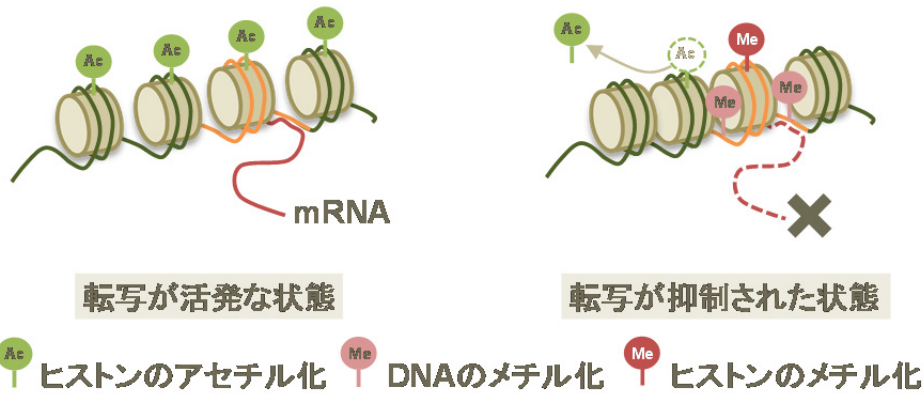


図1. エピジェネティクスによる遺伝子発現制御. ヒストン脱アセチル化、DNAメチル化、およびヒストンメチル化は遺伝子の転写を抑制している. hsEBLN-1の転写抑制にはこれらエピジェネティック制御が複合的に関与していた.

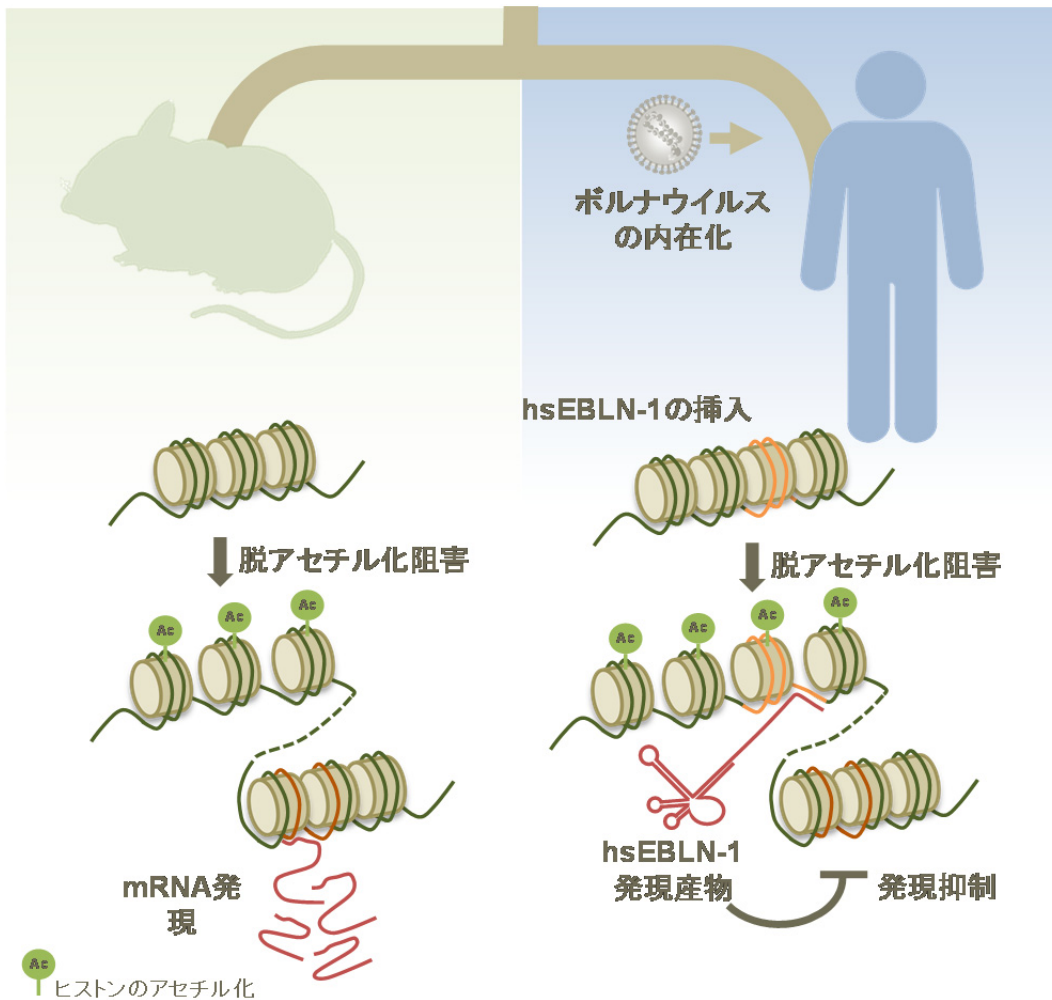


図2. hsEBLN-1による近傍遺伝子の発現制御. 脱アセチル化酵素阻害によりhsEBLN-1領域からの転写が活性化された. それに伴い, hsEBLN-1下流の遺伝子の発現が抑制された.