

【2022年6月28日】

送付件数 本票含め4枚

感染症との闘い：毒を以て毒を制す

山口大学共同獣医学部の西垣一男教授らの研究グループは、古代のレトロウイルス*1が宿主に感染したのち、宿主とウイルスの共進化*2によって、内在性レトロウイルス (Endogenous Retrovirus: ERV) *3 が抗ウイルス因子として進化し、現代の動物においてウイルス感染から身を守っていることを解明しました。

【発表のポイント】

1. ERV の短縮型エンベロープ*4 遺伝子に由来する分泌性タンパク質が、ウイルスの受容体を介して感染を防御する仕組みを解明しました。
2. ERV による感染の防御は、ネコ科動物および霊長類に存在することを発見し、収斂進化*5により各動物種に出現していることが判明しました。
3. 古代のレトロウイルス感染症の痕跡である ERV は、ヒトや動物のゲノムに散在していることから、同様の感染防御システムが普遍的に存在するものと推測されます。

【詳細説明概要】

人間や動物が持つ遺伝情報、つまりゲノムには、古代に水平伝播したレトロウイルスの残骸が散らばっており、内在性レトロウイルス (Endogenous Retrovirus: ERV) と呼ばれています。ERV は、ヒトゲノムの約8%を占めていることが明らかとなっています。ウイルスは、恐竜のように化石となって残ることはありませんが、私たちのゲノムには、私たちの祖先が感染した古代のレトロウイルスの遺伝子配列が、化石のように存在しているのです (図1)。

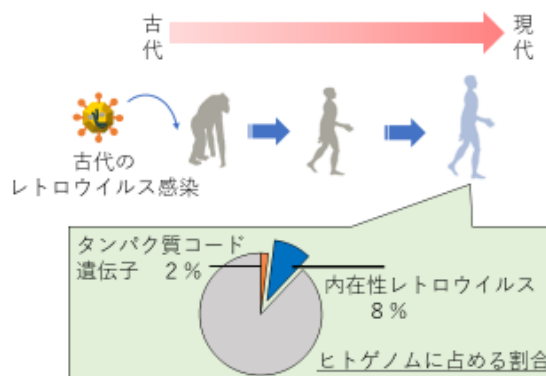


図1. ヒトや動物のゲノムには、内在性レトロウイルス (ERV) と呼ばれる、現代のレトロウイルスとよく似た配列が存在します。ERVは、ヒトや動物の祖先に感染したレトロウイルスであると考えられ、遺伝子で受け継がれています。つまり、ERVは古代ウイルスの化石のようなものです。

ERV は人間だけでなく、動物にも存在します。古代のウイルスも現代のウイルスと同様に、人間や動物に病気を引き起こしたと想像できます。これら古代のウイルス感染が起きたのは数万～数百万年前です。このダイナミックな時間軸において、人間や動物がどのようにウイルスに打ち勝ってきたのか、古代のレトロウイルスを研究することによってその一端をうかがい知ることができます。本研究では、古代のレトロウイルスが宿主に感染したのち、宿主とウイルスの共進化によって、ERV がウイルスの感染を阻止するものに進化し、対抗していることを解明しました。古代のウイルスの残骸に由来するタンパク質が、ウイルスの感染を阻止します。特に、イエネコに存在する Refrex-1 (リフレックスワン) *6 として知られる分子は、イエネコの ERV の一種である ERV-DC のエンベロープ遺伝子に由来します。今から 280 万年前に ERV-DC がイエネコの祖先に感染し、そのあと共進化によって Refrex-1 が生まれたと考えられます。この分子はウイルスのエンベロープに由来しますが、変異によって短縮型となり、細胞の外へ放出される、いわゆる分泌性のタンパク質という特徴を持つように進化しました。Refrex-1 はウイルスの感染に必須の受容体に結合することによって、ウイルスの細胞への侵入 (感染) を阻止すると考えられます (図 2)。

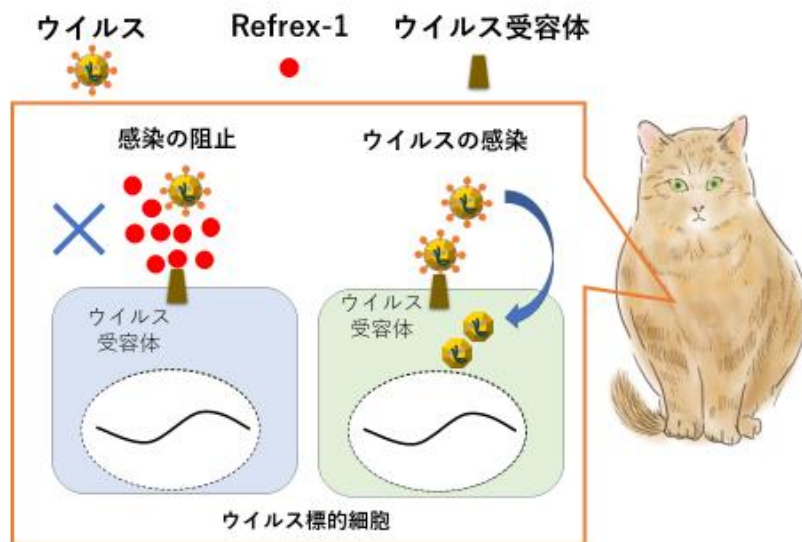


図 2. ウイルスはウイルス受容体に結合することにより細胞へ侵入 (感染) します (図右)。しかし、イエネコにおける Refrex-1 のような抗ウイルス分子が存在すると、ウイルス感染の邪魔になるため、結果として感染が阻止されます (図左)。

つまり、Refrex-1 がウイルスの感染に対して物理的に邪魔をすることで、ウイルスの感染が起こらないようにします。また同様の感染防御システムが、チンパンジーや、ボノボ、ゴリラ、マカクザルなどの霊長類においても存在することが判明しました。これらの動物の祖先が古代のウイルス感染症との闘いの中で獲得したものと思われ、感染症に対抗する分子が、さまざまな動物における収斂進化を通じて出現したと考えられます。各動物種が古代のウイルス感染の痕跡を DNA レベルで記憶することで、新たなウイルスの脅威に対抗するのみならず、古代のウイルス感染症を絶滅させることにも一役買っていると考えられます。複数の異なる動物種が似たような感染防御システムを持つことにより、動物種の境界を越えて伝播するウイルスに対抗できるのかもしれませんが。

本研究成果は米国の科学雑誌「米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)」に、2022 年 6 月 27 日に掲載されま

した。なお、本研究は東海大学医学部および国立感染症研究所との共同研究として実施されました。

【語句説明】

1. レトロウイルス：レトロウイルスは逆転写酵素を保有し、細胞へ感染したのちにそのRNAを逆転写反応によってDNAに変換し、宿主の細胞ゲノムに挿入します。人間やイエネコなどさまざまな動物に存在し、水平伝播によって白血病、貧血、免疫不全などを引き起こすことが知られています。
2. 共進化：ある生物種の形質が、他の種の形質の影響を受けて進化し、さらに両形質がともに進化する現象を指します。
3. 内在性レトロウイルス：水平伝播によって宿主の生殖系列細胞へ感染し、その遺伝子が次世代へ受け継がれるようになったレトロウイルスのことを指します。このウイルスの動物への感染が生じてから数万～数百万年が経過しているため、古代ウイルスとも言われています。このウイルス遺伝子には変異、挿入、および欠失などの蓄積が生じており、一般的にその機能は失活しています。
4. エンベロープ：ウイルスの外被タンパク質であり、ウイルスの *Env* 遺伝子がエンベロープをコードしています。
5. 収斂進化：複数の異なるグループの生物が、系統に関わらず類似した形質を独立に獲得する現象を指します。
6. Refrex-1：ERV-DCのエンベロープ遺伝子がコードする分泌性のタンパク質です。イエネコにおいて、感染防御の機能を果たします。

【社会的意義と今後の展望】

イエネコにはレトロウイルスである猫白血病ウイルスの感染リスクがあり、感染するとリンパ腫や白血病などを発症します。本研究で明らかとなった成果を獣医療に応用することで、このようなウイルスによる病気の予防を目指します。また、本研究の成果は人間や他の動物のさまざまなウイルス感染症の治療にも適用できると考えています。これからも、古代のウイルスと現代のウイルスを比較することによって、ウイルスの進化を追跡し、感染症を攻略するための、あるいは感染症と付き合っていくための、ヒントを見つけていきたいと考えています。

【発表論文の情報】

タイトル

Convergent evolution of antiviral machinery derived from endogenous retrovirus truncated envelope genes in multiple species

著者

三宅 在子* (山口大学), Minh Ha Ngo* (山口大学), Shelly Wulandari (山口大学), 下島 昌幸 (国立感染症研究所), 中川 草 (東海大学), 川崎 純菜 (山口大学, 現・早稲田大学), 西垣 一男 (山口大学)

*筆頭著者

掲載雑誌

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

DOI : <https://doi.org/10.1073/pnas.2114441119>

【お問合せ先】

山口大学 共同獣医学部 獣医感染症学研究室

教授 西垣 一男

E-mail: kaz@yamaguchi-u.ac.jp

【謝辞】

本研究成果は、以下の研究費の支援を受けて得られました。

科学研究費補助金・基盤研究 (B)

研究代表者：西垣 一男 (山口大学 共同獣医学部)

研究課題番号：20H03152

科学研究費補助金・基盤研究 (C)

研究代表者：中川 草 (東海大学 医学部)

研究課題番号：20K06775

本件問い合わせ先

共同獣医学部 病態制御学講座

教授 西垣一男

TEL : 083-933-5829

E-mail: kaz@yamaguchi-u.ac.jp

発信者 国立大学法人山口大学総務企画部
総務課広報室

〒753-8511 山口市吉田 1677-1

TEL 083-933-5007

FAX 083-933-5013

E-mail sh011@yamaguchi-u.ac.jp