

報道機関 各位

熊本大学

iPS細胞における内在性レトロウイルスの ゲノム転移を発見

(ポイント)

- 内在性レトロウイルス^{*1}HERV-Kが、転写因子SOX2^{*2}により活性化することを発見した。
- iPS細胞では、SOX2により活性化したHERV-Kが自身のゲノムを転移させる可能性を見出した。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座の門出和精助教、澤智裕教授、前田洋助准教授、同分子生理学講座の富澤一仁教授、同医用画像科学講座の内山良一准教授、同大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターの佐藤賢文教授、同大学発生医学研究所の江良択実教授らは、国立遺伝学研究所の井ノ上逸朗教授、ミシガン大学医学部の小野陽教授と共同で、ヒトゲノム中に化石化して存在している古代レトロウイルスである内在性レトロウイルスHERV-Kが転写因子SOX2により活性化され、自身のゲノムを転移させることを世界で初めて報告しました。ヒトのゲノムの約1割が内在性レトロウイルス(HERV)をコードしていますが、その一種であるHERV-KはHERVの中では最も新しいウイルスということ知られています。今まで、このHERV-Kの活性化機構、ゲノム機構についてはわかっていませんでしたが、今回、本研究グループは、SOX2がHERV-Kの活性化に必須であることを初めて発見しました。また、SOX2はiPS細胞での多能性維持にも必須因子であることから、iPS細胞でHERV-Kが発現すること、さらにHERV-KがiPS細胞内で自身のゲノムを転移させる可能性があることを今回報告しました。HERVは、がんや神経疾患などの病態にも関与することでも注目されており、本研究成果によりHERVと病態の因果関係が明らかになっていくことが期待されます。

本研究成果は、科学雑誌「Journal of Virology」に令和4年4月14日に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、公益財団法人武田科学振興財団の支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

ヒトゲノムの40%以上は内在性レトロトランスポゾン^{*3}で構成されています。その大部分は、LINEやSINEと呼ばれる転写調節配列LTRを持たないレトロトランスポゾンが占めています。それに対して、LTRをもつ内在性レトロウイルス (HERV) はヒトゲノムの約8%を占めています。大昔に感染することでヒトゲノムに組み込まれたHERVは、長い年月をかけて遺伝子に欠損や変異が蓄積することで本来のウイルスとしての機能は消失し、化石化した (複製能やトランスポゾンとしての活性を失っている) と考えられてきました。しかし、近年、一部のHERVは生物の進化において重要な役割を担っていることがわかってきました (図1 赤)。一方で、HERVはがんや神経疾患などの病態にも関与することでも注目されています (図1 青) が、その詳細については明らかになっていません。次世代シーケンズ技術の進歩により、HERVの一種であるHERV-Kの中にはデータベースに登録されていない配列があることがわかり、HERVの中にも個体差があることが注目されてきました。この発見は、HERVは完全に化石化したわけではなく、その複製能が現存している可能性を示唆しています。しかし、HERVに逆転写酵素^{*4}依存的なレトロトランスポゾン (ゲノム転移) 活性が残っているかについては不明のままです。

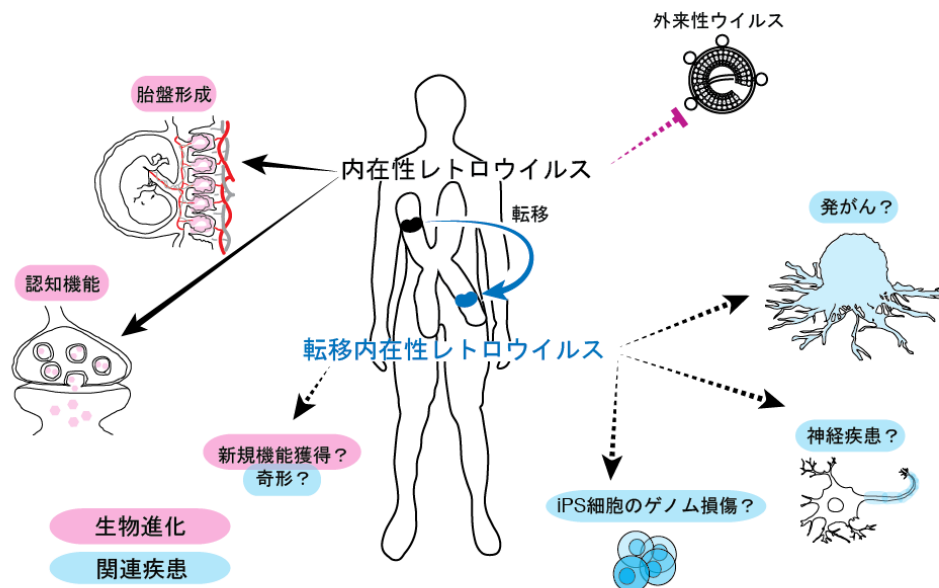


図1 内在性レトロウイルスと宿主の関係

内在性レトロウイルスHERV-WのEnvタンパク質 (Syncytin) は、胎盤形成に重要な働きを担っていることがわかっています。また、内在性レトロウイルスのGagタンパク質 (Arc) は、シナプス間でRNAの輸送に重要な働きを担っていることがわかっています。一方、がんや神経疾患などの患者で、内在性レトロウイルスの発現が増加していることから、疾患との因果関係についても注目されています。今回発見した転移内在性レトロウイルスが、このような疾患に関与するかについては今後調べていく予定です。

[研究の内容と成果]

本研究では、SOX2を強制発現させたHeLa細胞、iPS細胞や奇形腫細胞のようなSOX2発現細胞で、HERV-Kが高発現することを明らかにしました。また、HERV-Kの中でも、比較的新しく宿主に組み込まれたLTR5Hsという種類がSOX2によって活性化される傾向があることがわかりました (図2)。LTR5Hsは、遺伝子が比較的保存されているため、ウイルス複製能を維持している可能性が考えられました。しかし、これまでの研究から、感染性を保持したHERV-K粒子が出現し、細胞間を伝播するという可能性はないと報告されています。

一方で、同細胞内でレトロトランスポゾンにより、ゲノム間をHERV-K遺伝子が転移する可能性については詳しく解析されていませんでした。本研究では、HERV-Kのレトロトランスポゾン活性について試験管内試験で証明しました。この活性は、HERV-Kのもつ逆転写酵素やインテグラーゼ^{*5}、プロテアーゼ^{*6}に依存していることがわかりました。レトロトランスポゾンにより、イントロン領域^{*7}に新たに組み込まれたHERV-Kは比較的保存される可能性が示唆されました。このHERV-K転移は、試験管内試験に限らず、SOX2を発現するiPS細胞でも起きていることが次世代シーケンス解析とサンガーシーケンス解析によって確認することができました。このような転移HERV-Kの存在するiPS細胞は、細胞継代を繰り返すことにより消失していくこともわかり、iPS細胞に及ぼすリスクは低いことが示唆されました。

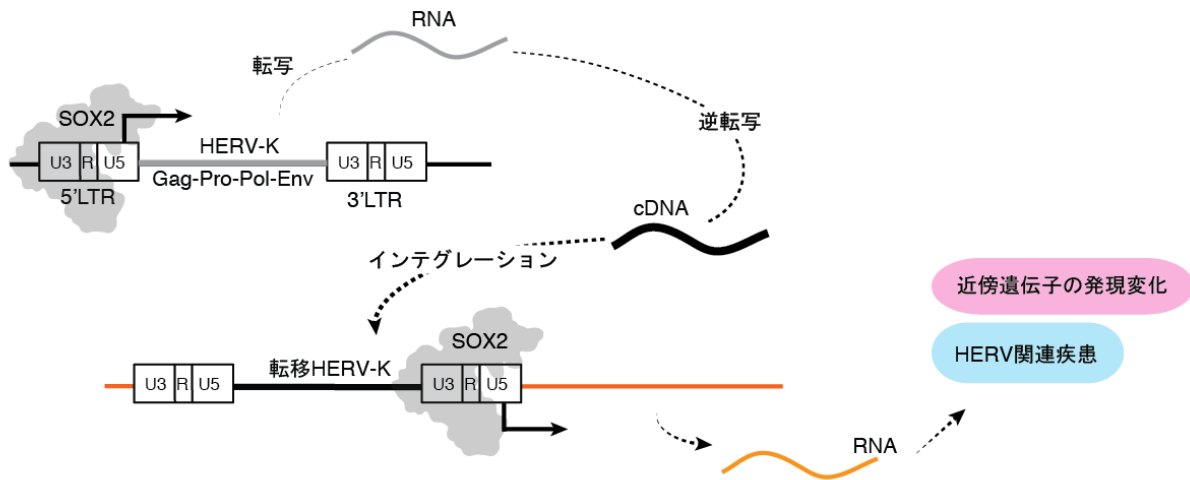


図2 本研究内容

SOX2因子は、HERV-KのLTRに結合することにより、HERV-Kの発現を誘導します。HERV-K RNAから、自身のもつ逆転写酵素によってcDNAが合成され、その後、自身の持つインテグラーゼによって、再びゲノムに組み込まれます。この転移HERV-Kによって、近傍の遺伝子発現に及ぼす影響については今後調べていく予定です。

[展開]

iPS細胞にHERV-K転移が存在する報告は今までにありません。それは、この転移現象が稀であることが一つの理由と考えています。しかし、転移する場所はランダムのようにもみえるため、組み込み領域によっては優位に生存する可能性も無視できないと考えています。今後、HERV-K転移が及ぼす影響を解明していくことによって、今後の再生医療の進展に貢献できることが期待されます。

[用語解説]

*1 内在性レトロウイルス：レトロウイルスは、プラス鎖 RNA をゲノムとしてもつウイルスで、代表的なウイルスに HIV や HTLV などがある。内在性レトロウイルスは、ヒトゲノムに組み込まれているが、ウイルス遺伝子に長い年月をかけて欠損や変異が蓄積することで本来の機能が消失したと考えられている古代のレトロウイルス。

*2 SOX2：山中伸弥教授により発見された、iPS 細胞の樹立に必須な転写因子。

*3 レトロトランスポゾン：可動遺伝因子の一種であり、自身の RNA を鋳型として、逆転写によって DNA を合成し、ゲノムに組み込まれることで転移を繰り返す。

*4 逆転写酵素：RNA 依存性 DNA ポリメラーゼで、一本鎖 RNA を鋳型として DNA を合成する酵素。

*5 インテグラーゼ：逆転写によって合成された DNA を宿主のゲノムに組み込ませる酵素。

*6 プロテアーゼ：タンパク質を、より小さなポリペプチドへと分解する酵素。

*7 インترون領域：遺伝子の塩基配列のうち、タンパク質を作るためのアミノ酸配列情報をもたない領域のこと。

(論文情報)

論文名：Movements of ancient human endogenous retroviruses detected in SOX2-expressing cells

著者：Kazuaki Monde, Yorifumi Satou, Mizuki Goto, Yoshikazu Uchiyama, Jumpei Ito, Taku Kaitsuka, Hiromi Terasawa, Nami Monde, Shinya Yamaga, Tomoya Matsusako, Fan-Yan Wei, Ituro Inoue, Kazuhito Tomizawa, Akira Ono, Takumi Era, Tomohiro Sawa, Yosuke Maeda

掲載誌：Journal of Virology

DOI：10.1128/jvi.00356-22

URL：<https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00356-22>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部
先端生命医療科学部門
感染・免疫学分野 微生物学講座
担当：助教 門出和精
電話：096-373-5129
e-mail：monde@kumamoto-u.ac.jp