

報道関係各位

2021年5月19日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「ウイルス由来のヒト遺伝子の同定に成功」 —霊長類特異的ウイルスに由来する *ERVpb1* 遺伝子は造血細胞系列で発現する—

【ポイント】

- ヒトゲノムに存在する内在性レトロウイルス由来の DNA 配列は長い間、ゲノムのゴミと考えられてきましたが、その中の一部の配列が実際にタンパク質をコードする遺伝子として機能していることを報告しました。
- この *ERVpb1* 遺伝子はヒトからマモセットまでを含む霊長類のグループにだけ存在します。
- ヒト iPS 細胞を使い、予想される *ERVpb1* タンパク質と蛍光タンパク Venus を内在遺伝子上で融合させ、多様な細胞種に分化させることで、このタンパク質が造血細胞系列特異的に、しかも限られた時期にだけ高発現することを発見しました。
- 遺伝子発現データベースを用いた解析では、*ERVpb1* 遺伝子はヒト単球細胞にリポ多糖(LPS)^{※1} 刺激などの投与で発現が上昇することがわかりました。
- 今回、開発した微量タンパク質の高感度検出システムは、タンパク質をコードする新規遺伝子の探索に有効に機能することが期待されます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所エピジェネティクス分野 石野史敏教授（現本学名誉教授）の研究グループの松沢歩プロジェクト助教（現ゲノム機能多様性分野、特任助教）、李知英准教授（現統合研究機構、准教授）は、東海大学医学部 金児-石野知子教授、中川草講師、難治疾患研究所ゲノム機能多様性分野 高地雄太教授のグループとの共同研究で、ヒトゲノムに含まれる内在性レトロウイルス由来配列 *ERVpb1* がヒトからマモセットまでを含む霊長類（真猿型下目^{※2}）にだけ共通に存在し、実際に造血細胞系統でタンパク質として発現することを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに東京医科歯科大学トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *International Journal of Molecular Sciences* に、2021年4月26日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

ヒトゲノムにおいて遺伝子が占める割合がわずかに 1.5%程度なのに対し、ロングターミナルリピート(LTR)型レトロトランスポゾン/ヒト内在性レトロウイルス(HERV)は約 8%を占めています。研究グループは近年、LTR 型レトロトランスポゾンに相同性を示す *PEG10*、*PEG11/RTL1* 遺伝子が胎盤形成に必須であり、*PEG11/RTL1* や

*SIRH11/RTL4*などが脳機能にも関係することを報告してきました。また、HERVに由来する *Syncytin* 遺伝子が胎盤遺伝子として重要な機能を持つことも報告されており、ウイルスから獲得した遺伝子群がヒトやヒトを含む哺乳類全体の進化において重要な役割を担っているという、これまで考えられていなかった事実が明らかになっています。

今回、解析対象とした *ERVpb1* は *Syncytin* と同じくレトロウイルスの *envelop (Env)* 由来の遺伝子で、旧世界ザル^{※3} で非常に強く保存され、強制発現させると細胞融合を引き起こすことが知られていました。しかし、どの組織においても mRNA 発現が非常に微量であるため、実際にタンパク質に翻訳されているかどうかを含め、その詳細はわかっていませんでした。*ERVpb1* は霊長類の進化の中で獲得した遺伝子であり、その詳細を知ることが人類の進化を紐解く上でも非常に重要だと考えられます。

【研究成果の概要】

ゲノム情報を詳細に調べると、*ERVpb1* は旧世界ザルだけでなく新世界ザル^{※4} を含めた真猿型下目で保存されていることがわかりました。メガネザルやキツネザルといった原猿類^{※5} は *ERVpb1* を持っていないので、*ERVpb1* は 7110 万年前以降に感染したレトロウイルス由来の遺伝子であると考えられます(図1)。

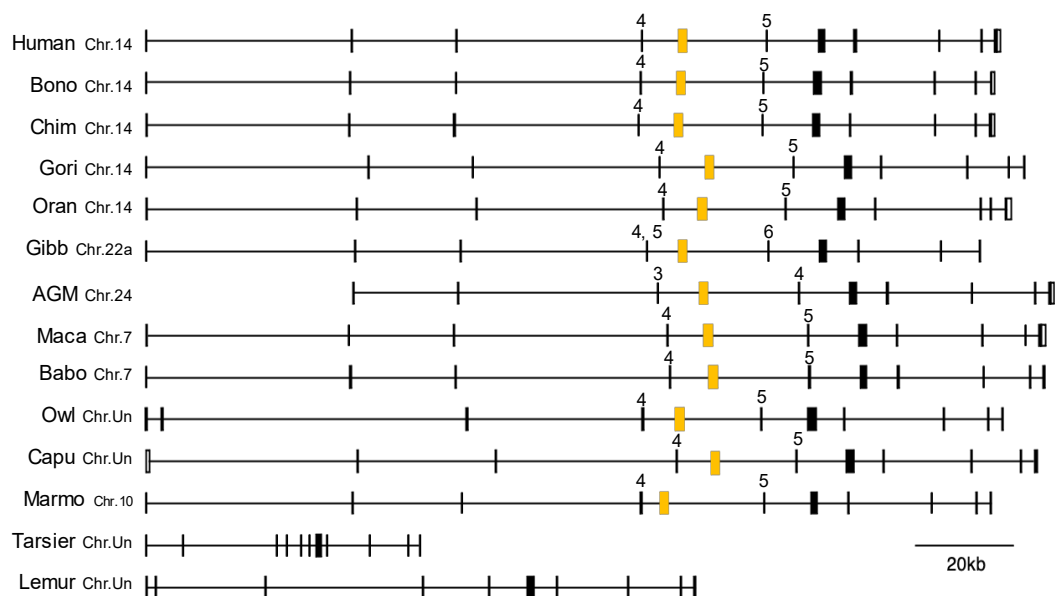


図1 霊長類における *ERVpb1* の保存性

真猿型下目のどの種においても *RIN3* 遺伝子内に保存されるが、原猿類には存在しない。

ERVpb1 は mRNA の発現が非常に低く、胎盤でも *Syncytin* の約 1/100 程度の発現量であることが報告されていました。そこで研究グループは、蛍光タンパク質 Venus を *ERVpb1* に繋げることで、高感度に微量な標的タンパク質を検出するシステムを開発しました。研究グループは、CRISPR/Cas9 システムを使用してヒト iPS 細胞にゲノム編集を施し、*ERVpb1* の ORF の N 末から 48 アミノ酸に続いて Venus が翻訳される *ERVpb1-NV* iPS 細胞を作製しました。これによって、*ERVpb1* と Venus の融合タンパク質は、内因性の *ERVpb1* 遺伝子と同じ調節機構によって翻訳され、蛍光顕微鏡で Venus の蛍光として観察することができます(図2)。

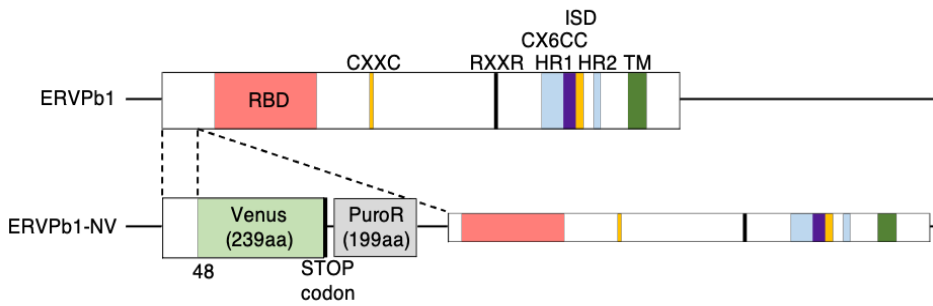


図2 作製した ERVPb1-NV iPS 細胞の構造

ERVPb1-NV iPS 細胞の未分化状態では ERVPb1 と Venus の融合タンパク質は検出されませんでした。三胚葉分化させたところ一部の細胞で Venus 由来の蛍光を検出できました。その細胞の中に 10 x 30 μm 程度のマクロファージに似た細胞を確認できたので、次に ERVPb1-NV iPS 細胞をマクロファージ系に分化誘導させたところ、4 日目に ERVPb1 の非常に強い発現を確認できました。qPCR によって mRNA 発現も同様に 4 日目にピークが確認できました。その他のマーカー遺伝子の発現から、この細胞はおそらく血管芽細胞などの造血前駆細胞であると考えられます(図3)。

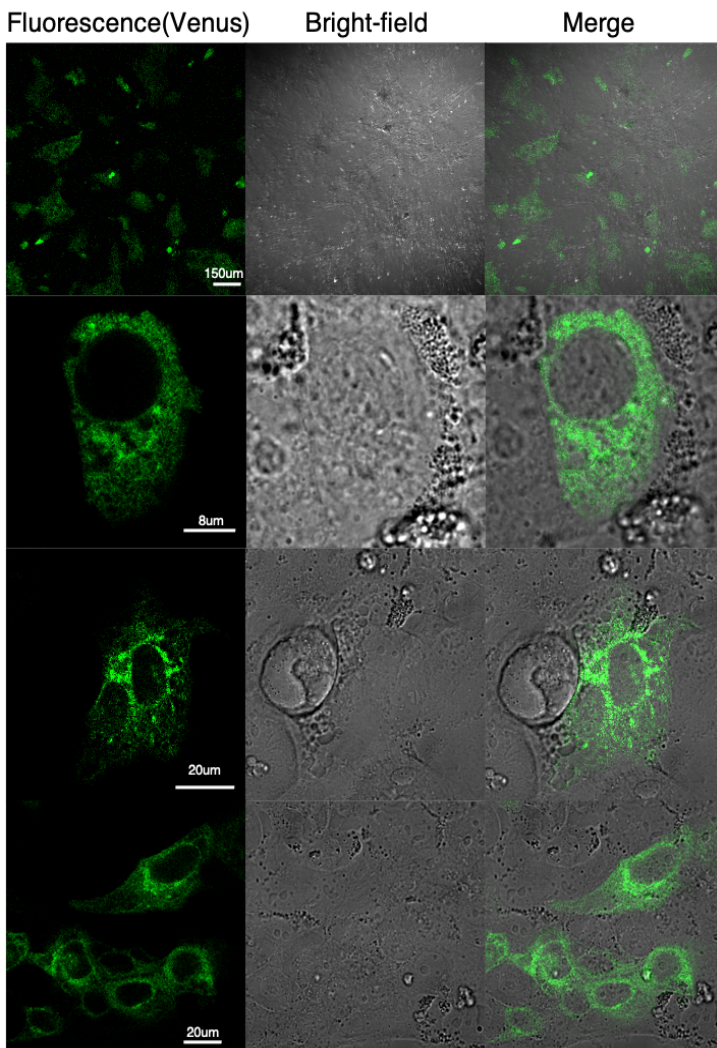


図3 ERVPb1-NV iPS 細胞のマクロファージ系への分化(4日目に撮影)

ERVPb1 の読みははじめの位置を決めたところ、約 2.5kb 上流のエキソン1からスプライシングが起きていることがわかりました。さらに、European Genome-phenome Archive (EGA) に登録されたデータを使用して、ヒトの初代単球細胞における *ERVPb1* の発現を解析したところ、*ERVPb1* の発現はリポ多糖(LPS)刺激によって増加することがわかりました。

【研究成果の意義】

霊長類の中でも真猿型下目に共通して保存されている内在性レトロウイルス由来遺伝子は、現在この *ERVPb1* と *Syncytin-2* としか報告されいません。しかし、ヒトゲノムには HERV 由来の 100 アミノ酸を超える ORF が 10,000 以上残っており、*ERVPb1* と同様にタンパク質の発現が微量であるために見落とされ

ている遺伝子がまだ沢山残されている可能性があります。このような遺伝子を発見するのに、本論文で紹介した蛍光タンパク質をノックインする手法は、非常に有用であると考えられます。

また、*ERVpb1* が発現を示したマクロファージは、脳を含む多くの臓器に存在し、様々な疾患に関与しています。真猿型下目に共通な機能を持つと考えられる *ERVpb1* の機能解析は、ヒト疾患の解明に繋がる可能性があります。

【用語解説】

※¹ LPS: グラム陰性菌の外膜に存在する多糖のことで、様々な炎症性サイトカインの分泌を促進する作用を持ち、マクロファージを活性化する働きもあります。

※² 真猿型下目: 旧世界ザルと新世界ザルの総称で、脳が発達し、社会行動をとる種が多くいます。

※³ 旧世界ザル: 狭鼻小目ともいい、ヒトに似て鼻の穴の間隔が狭い種です。チンパンジーやゴリラを含むヒト上科と、ヒヒやニホンザルを含むオナガザル上科を含みます。

※⁴ 新世界ザル: 広鼻小目ともいい、中南米に生息する種です。マーモセット、オマキザル、ヨザルを含みます。

※⁵ 原猿類: 現在は正確には曲鼻猿亜目とメガネザル型下目といい、霊長類の中ではヒトから遠い種です。

【論文情報】

掲載誌: International Journal of Molecular Sciences

論文タイトル: HERV-Derived Erypb1 Is Conserved in Simiiformes, Exhibiting Expression in Hematopoietic Cell Lineages Including Macrophages

【研究者プロフィール】

石野 史敏 (イシノ フミトシ) Ishino Fumitoshi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

エピジェネティクス分野 教授 (現 東京医科歯科大学名誉教授)

・研究領域

エピジェネティクス／ゲノミクス／発生生物学／進化学



松沢 歩 (マツザワ アユミ) Matsuzawa Ayumi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

エピジェネティクス分野 プロジェクト助教 (現 ゲノム機能多様性分野 特任助教)

・研究領域

エピジェネティクス／ゲノミクス／発生生物学／進化学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

ゲノム機能多様性分野 松沢 歩(マツザワ アユミ)

TEL:03-5803-4864

E-mail:amatepgn@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp