



TITLE:

An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kitao, Koichi

CITATION:

Kitao, Koichi. An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24524>

RIGHT:

Kitao, K., Nakagawa, S. & Miyazawa, T. An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation. *Retrovirology* 18, 36 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s12977-021-00580-2>

京都大学	博士 (医学)	氏名	北尾 晃 一
論文題目	An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation (哺乳類ゲノムにみられる古代レトロウイルスの制御性RNA配列とレトロウイルス由来遺伝子制御への寄与)		
(論文内容の要旨) レトロウイルスのゲノムには特有の制御性 RNA 配列が存在しており、細胞内局在や翻訳効率に作用することでウイルスタンパク質の発現を制御している。レトロウイルスの制御性 RNA 配列は、抗レトロウイルス薬やレトロウイルスベクターの開発に欠かせない役割を担ってきただけでなく、真核生物の RNA 研究の分子モデルとして重要な位置を占めている。しかし、これまで同定された制御性 RNA 配列は現在のレトロウイルスのものに限られていた。近年、古代のレトロウイルスの多様性が内在性レトロウイルスの研究により明らかとなっている。内在性レトロウイルスとは、宿主の生殖細胞のゲノムに侵入したレトロウイルスに由来する配列であり、ヒトゲノムの約9%を占める。本研究では、数万年から数千万年前にヒトの祖先ゲノムに内在化したレトロウイルスの配列を解析することで、現在のレトロウイルスにはみられない新規の制御性 RNA 配列の発見を試みた。 Syncytin-1 と Syncytin-2 はヒトの胎盤における合体性栄養膜細胞の形成に必要な細胞膜融合タンパク質であり、数千万年前に内在化した異なるレトロウイルスの遺伝子に由来する。発現プラスミドからのタンパク質発現において、 <i>syncytin-1</i> と <i>syncytin-2</i> ともに mRNA の 3'非翻訳領域がタンパク質発現を大幅に上昇させたことから、制御性 RNA 配列が含まれることが示唆された。さらに、この 3'非翻訳領域をヒト免疫不全ウイルス (HIV) の <i>gag</i> 遺伝子の 3'非翻訳領域に挿入すると Gag タンパク質の発現が上昇した。定量逆転写 PCR によって転写量自体は上昇していないことが示されたため、転写後調節によってタンパク質発現が上昇していると考えられた。そこで、この配列を syncytin post-transcriptional regulatory element (SPRE) と命名した。 SPRE が他の内在性レトロウイルスにも含まれるのかを調べるため、内在性レトロウイルスを含むリピート配列のデータベースに対して探索を行ったところ、273,655 配列のうち 378 配列が SPRE と類似した配列をもっていた。一方で、現在のレトロウイルスから SPRE は同定されなかった。また、378 配列のアライメントによって、SPRE が 17 塩基のコアモチーフと 2 つの C リッチモチーフで構成されることが示唆された。実際に、これらのモチーフに変異を導入すると SPRE 活性は大幅に減弱した。次に、複数の遺伝子での SPRE によるタンパク質発現上昇効果を調べたところ、SPRE によって発現が上昇する遺伝子と影響を受けない遺伝子が存在することが明らかとなった。さらに、コドン最適化した <i>syncytin-2</i> は SPRE 非依存的に発現するようになり、SPRE を付加しても遺伝子発現上昇効果はみられなかった。これらの結果から、SPRE は発現効率の低い <i>syncytin</i> 遺伝子の発現を補完する働きをもつことが明らかとなった。低い発現効率のウイルス遺伝子を制御性 RNA 配列で補うという仕組みは HIV でも知られており、現在と古代のレトロウイルスで共通の性質がみられることは興味深い。 本研究により、既知のレトロウイルスとは異なる制御性 RNA 配列が内在性レトロウイルスに存在することが実証された。このような内在性レトロウイルス由来の制御性 RNA 配列は、将来的にウイルスベクターや RNA 核酸医療への応用が期待できる。			

(論文審査の結果の要旨)

内在性レトロウイルス (ERV) は、宿主の生殖細胞に感染し、宿主ゲノムに取り込まれたレトロウイルス由来配列である。近年、様々な生物ゲノムにおける ERV を調べることで、古代レトロウイルスの多様性や未同定のレトロウイルスが明らかとなってきた。一方、レトロウイルスゲノムには、ウイルス mRNA の安定性や翻訳制御を担う制御性 RNA 配列が存在している。新規の制御性 RNA 配列を同定し、その機能を理解することは、レトロウイルスの感染制御やウイルスベクターの技術開発において重要な研究となってきた。本研究は、ヒトゲノムにおける ERV を解析することで、レトロウイルスがもつ新たな制御性 RNA 配列の同定と機能解明を試みたものである。申請者は、数千万年前にヒト祖先ゲノムに内在化した ERV に由来する syncytin-1 遺伝子と syncytin-2 遺伝子から、タンパク質発現を促進する制御性 RNA 配列を同定し、SPRE と命名した。SPRE は他の ERV にもみられた一方で、既知の感染性レトロウイルスからは確認されなかった。また、野生型 syncytin-2 は、効率的なタンパク質発現のために SPRE を必要とするが、コドン最適化した syncytin-2 は SPRE を必要としなかった。この結果は、野生型 syncytin-2 の遺伝子配列ではタンパク質発現が抑制されているが、SPRE がその抑制を回避していることを示唆した。本研究により、既知のレトロウイルスとは異なる制御性 RNA 配列が ERV に存在することが実証された。

以上の研究は新たな遺伝子発現制御機構の解明に貢献し、ウイルスベクターなどの技術へ応用が期待されるため医学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年2月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降