

霊長類レンチウイルスの異種間伝播の分子メカニズム ーエイズウイルス誕生につながるウイルスの適応進化原理の解明へー

1. 発表者：

佐藤 佳（東京大学医科学研究所 附属感染症国際研究センター システムウイルス学分野
准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆分子系統学と実験ウイルス学の学際融合研究により、エイズウイルス（注1）を含むレンチウイルス（注2）が、「種の壁」を乗り越えて異なる種の宿主へと異種間伝播（注3）し、新たなウイルスとして適応進化する分子メカニズムの一端を解明した。
- ◆本研究成果は、ヒトに病原性を示すウイルスがどのように異種間伝播したのかというウイルスの適応進化の原理の一端を明らかにしたものである。
- ◆本研究の学際的なアプローチは、汎用性が高く、コウモリから異種間伝播して誕生したと考えられている新型コロナウイルスに関する研究にも応用・展開が可能である。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所 附属感染症国際研究センター システムウイルス学分野の佐藤佳准教授らは、分子系統学と実験ウイルス学の学際融合研究により、エイズウイルスを含むレンチウイルスが、「種の壁」を乗り越えて異種間伝播し、新たなウイルスとして適応進化（注4）する分子メカニズムの一端を解明しました。

ウイルスが異なる種の宿主に感染する（異種間伝播する）ためには、さまざまな障壁を乗り越える必要があります（図1）。ウイルスはまず、元の宿主から新たな宿主へと「暴露（spillover）」される必要があります。次にウイルスは、新たな宿主で複製する中において、新しい宿主の中で複製するために有利になる変異を獲得し、新たな宿主の個体間で伝播し、新たなウイルスとして適応進化します。しかし、ウイルスが異なる種の宿主への異種間伝播を達成するためには、「種の壁（species barrier）」（注5）を乗り越える必要があります。

分子系統学とウイルス分離場所の地理情報の統合解析（系統地理学的解析、biogeography）から、エイズウイルスは、類人猿（チンパンジーやゴリラ）のレンチウイルスがヒトに異種間伝播することによって、約100年前に中央アフリカで誕生したと推察されています（図2）。また、ゴリラのレンチウイルスもまた、チンパンジーのレンチウイルスが、ゴリラへと異種間伝播することで誕生したと推察されています（図2）。このように、ウイルスの配列情報を用いた分子系統学的解析により、エイズウイルスの誕生につながるレンチウイルスの異種間伝播の経路については詳細が明らかとなっています。しかし、それぞれのウイルスがどのようにして新しい宿主の「種の壁」を乗り越え、新しいウイルス（ヒトにとってのエイズウイルス）へと適応進化したのか、その分子メカニズムについてはほとんど明らかになっていませんでした。

本研究では、分子系統学情報とウイルス学・細胞生物学に基づく詳細な分子スクリーニング実験により、チンパンジーのレンチウイルスが持つタンパク質のたったひとつのアミノ酸変異によって、ゴリラの内因性免疫を乗り越える機能が獲得されることが明らかとなりました（図2）。本研究は、実世界で起こったレンチウイルスの種間伝播の原理を、分子系統学と実験ウイルス学の学際融合研究によって解明した初めての研究成果です。

本研究成果は、2020年9月10日米国科学雑誌「*PLOS Pathogens*」のオンライン版に公開されました。

4. 発表内容：

ウイルスが異なる種の宿主に感染する（異種間伝播する）ためには、さまざまな障壁を乗り越える必要があります（図1）。ウイルスはまず、元の宿主から新たな宿主へと「暴露（spillover）」される必要があります。次にウイルスは、新たな宿主で複製する中で、新しい宿主の中で複製するために有利になる変異を獲得し、新たな宿主の個体の中で伝播し、新たなウイルスとして適応進化します。しかし、ウイルスが異なる種の宿主に適応進化し、異種間伝播を達成するためには、「種の壁（species barrier）」を乗り越える必要があります。宿主の「種の壁」のひとつとして、ほ乳類は、ウイルス複製を阻害する「内因性免疫（intrinsic immunity、注6）」を進化的に獲得してきたことが知られています。

エイズウイルスはじめとするレンチウイルスの感染を阻害する内因性免疫のひとつとして、細胞性シチジン脱アミノ化酵素である APOBEC3G（注7）が知られています。ウイルス感染細胞に発現する APOBEC3G は、放出されるウイルス粒子に取り込まれ、新規感染細胞で合成されるウイルスゲノムに変異を挿入することにより、ウイルスの複製を強力に抑制します。一方、多くのレンチウイルスは、viral infectivity factor（Vif、注8）というウイルスタンパク質を保有しています。Vif は、感染細胞で発現する APOBEC3G をユビキチン・プロテアソーム依存的経路で分解することにより、APOBEC3G の抗ウイルス活性を拮抗阻害します（図3）。レンチウイルスの Vif と宿主の APOBEC3G の相互作用は、種特異性が極めて高いことが知られています。すなわち、レンチウイルスが新たな宿主へと異種間伝播するためには、APOBEC3G という「種の壁」を乗り越える必要があります。

分子系統学とウイルス分離場所の地理情報の統合解析（系統地理学的解析、biogeography）から、エイズウイルスは、約100年前に中央アフリカで誕生したと推察されています。エイズウイルスは、系統学的に、グループ M（major）、N（non-M-non-O）、O（outlier）、P の4つのグループに分類されます。また、分子系統学的解析から、グループ M と N のエイズウイルスはチンパンジーのレンチウイルス SIVcpz が、グループ O と P のエイズウイルスはゴリラのレンチウイルス SIVgor が、それぞれヒトへと異種間伝播することで誕生したことが示唆されています（図2）。

また、ゴリラのレンチウイルス SIVgor もまた、チンパンジーのレンチウイルス SIVcpz が、ゴリラへと異種間伝播することで誕生したと推察されています（図2）。このように、ウイルスの配列情報を用いた分子系統学的解析により、エイズウイルスの誕生につながる、類人猿の中でのレンチウイルスの異種間伝播の経路については詳細が明らかとなっています。しかし、それぞれのレンチウイルスがどのようにして新しい宿主の「種の壁」を乗り越え、新しいレンチウイルス（ヒトにとってのエイズウイルス）へと適応進化したのか、その分子メカニズムについてはほとんど明らかになっていませんでした。

興味深いことに、チンパンジーのレンチウイルス SIVcpz の Vif タンパク質は、ゴリラの内因性免疫 APOBEC3G を拮抗阻害できないことが知られていました（D'arc et al, PNAS, 2015）。一方、ゴリラのレンチウイルス SIVgor の Vif タンパク質は、ゴリラの APOBEC3G を拮抗阻害することができます。これらの事実は、ゴリラの内因性免疫 APOBEC3G が、チンパンジーからゴリラへの SIVcpz の異種間伝播を妨げる「種の壁」となっていること、また、SIVcpz の Vif タンパク質は、ゴリラの APOBEC3G を拮抗阻害する機能を獲得することによって、SIVgor として適応進化したと推察されます。しかし、ウイルス種間での *vif* 遺伝子の

配列相同性はきわめて低く、SIVcpz Vif がどのような変異を獲得することによってゴリラの APOBEC3G を拮抗阻害する機能を獲得したのかは明らかになっていませんでした。本研究では、分子系統学情報とウイルス配列情報に基づいたさまざまな Vif タンパク質変異体を作成し、ウイルス学と細胞生物学に基づく詳細な分子スクリーニング実験を行いました。その結果、M16E というたったひとつのアミノ酸変異によって、ゴリラの APOBEC3G を拮抗阻害する機能が獲得されることが明らかとなりました（図 2）。すなわち、チンパンジーのレンチウイルス SIVcpz は、Vif タンパク質の M16E という変異を獲得することにより、ゴリラの内因性免疫 APOBEC3G という「種の壁」を乗り越え、SIVgor という新しいレンチウイルスへと適応進化したことが明らかとなりました。

本研究は、実世界で起こったレンチウイルスの種間伝播の原理を、分子系統学と実験ウイルス学の学際融合研究によって解明した初めての研究成果です。チンパンジーのウイルス SIVcpz を祖先とするグループ M のエイズウイルスは、誕生から現在に至るまで、全世界で流行して 7,000 万人以上の感染者を生み出しているのに対し、ゴリラのウイルス SIVgor を祖先とするグループ O のエイズウイルスは、アフリカで限局的に流行し、感染者数も数十万人に留まっています。本研究結果とこれらの事実から、レンチウイルスがゴリラを経由することによって独自の進化を遂げ、ヒトへの異種間伝播にも影響を与えたことが示唆されます。今後の研究により、レンチウイルスの異種間伝播の分子メカニズムと、「種の壁」としてのヒトの内因性免疫の解明が期待されます。

<本研究への支援>

本研究は、佐藤 佳 准教授と中川 草講師（東海大学）に対する新学術領域研究「ネオウイルス学」、佐藤 佳 准教授と小柳 義夫 教授（京都大学）に対する日本医療研究開発機構 エイズ対策実用化研究事業、佐藤 佳 准教授に対する科学研究費補助金 基盤研究 B（18H02662）、日本医療研究開発機構 感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）、日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、科学技術振興機構 CREST、今野 順介 大学院生、木村 出海 大学院生、麻生 啓文 大学院生、長岡 峻平 大学院生、伊東 潤平 博士研究員に対する日本学術振興会 特別研究員奨励費などの支援の下で実施されました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*PLOS Pathogens*」9 月 10 日オンライン版

論文タイトル：A role for gorilla APOBEC3G in shaping lentivirus evolution including transmission to humans

著者：中野 雄介¹, 山本 啓輔^{1,2}, 上田 真保子³, Andrew Soper^{1,2}, 今野 順介^{1,4,5}, 木村 出海^{1,4,6}, 瓜生 慧也^{4,7}, 熊田 隆一^{1,4,8}, 麻生 啓文^{1,4,6}, 三沢 尚子¹, 長岡 峻平^{1,4,5}, 清水 聡真^{1,6}, 光宗 溪杜^{1,6}, 小杉 優介^{1,6}, Guillermo Juarez-Fernandez^{1,2}, 伊東 潤平^{1,4}, 中川 草³, 池田 輝政^{9,10,11}, 小柳 義夫^{1,2,6}, Reuben S Harris^{9,10}, 佐藤 佳^{1,4,6,7,12*}

¹ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

² 京都大学大学院医学研究科

³ 東海大学医学部

⁴ 東京大学医科学研究所附属感染症国際研究センターシステムウイルス学分野

⁵ 京都大学大学院生命科学研究所

⁶ 京都大学大学院薬学研究科

⁷ 東京大学大学院医学系研究科

⁸ 京都大学理学部

⁹ ミネソタ大学

¹⁰ ハワード・ヒューズ医学研究所

¹¹ 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

¹² 科学技術振興機構 CREST

DOI 番号 : 10.1371/journal.ppat.1008812

URL : <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008812>

6. 問い合わせ先 :

(研究に関すること)

東京大学医科学研究所 附属感染症国際研究センター システムウイルス学分野

准教授 佐藤 佳 (さとう けい)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/SystemsVirology/>

Facebook: <https://www.facebook.com/SystemsVirology>

Twitter: <https://twitter.com/SystemsVirology>

(報道に関すること)

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

7. 用語解説 :

(注 1) エイズウイルス

後天性免疫不全症候群 (エイズ) の原因ウイルス。ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV)。レトロウイルス科レンチウイルス属に属する。

(注 2) レンチウイルス

レトロウイルス科レンチウイルス属に属するウイルスの総称。ヒトでは HIV が、チンパンジーでは SIVcpz が、ゴリラでは SIVgor がそれぞれ分離・同定されている。また、ネコやウシ、ウマなどでも病原性ウイルスとしてレンチウイルスが分離・同定されている。

(注 3) 異種間伝播

ウイルスが、元の宿主から別の新たな宿主へと伝播されること。

(注 4) 適応進化

新たな宿主に暴露されたウイルスが、新たな宿主に適応するために変異を獲得する過程。

(注 5) 種の壁 (species barrier)

ウイルスの異種間伝播を妨げる、宿主が生来持っている防御機構。

(注 6) 内因性免疫 (intrinsic immunity)

ほ乳類が進化する過程において、ウイルスなどの外来の病原体から生体を守るために獲得した防御機構。レンチウイルスの感染を防御する因子として、APOBEC3G や tetherin などの細胞性タンパク質が同定されている。

(注 7) APOBEC3G

霊長類がもつ内因性免疫のひとつ。シチジン脱アミノ化酵素。放出されるレンチウイルスの粒子に取り込まれ、新規感染細胞で合成されるウイルスゲノムに変異を挿入することにより、レンチウイルスの複製を強力に抑制する機能を持つ。

(注 8) viral infectivity factor (Vif)

エイズウイルスをはじめとするほとんどのレンチウイルスがもつウイルスタンパク質のひとつ。細胞のユビキチン・プロテアソーム系を動員することにより、感染細胞で発現する APOBEC3G タンパク質を分解することにより、APOBEC3G によるウイルス複製阻害機能を拮抗阻害する。

8. 添付資料：

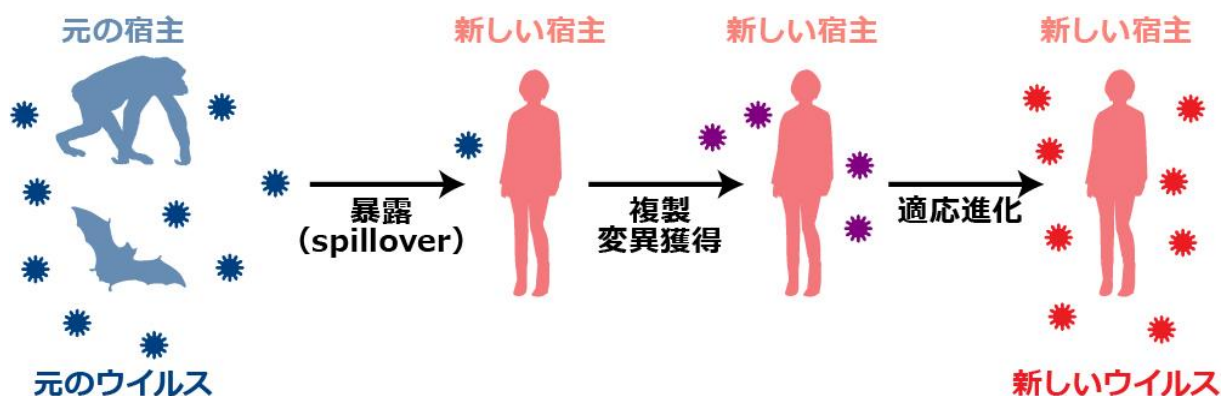


図1 ウイルスの異種間伝播と適応進化の原理

ウイルスが異種間伝播するためには、ウイルスはまず、元の宿主から新たな宿主へと「暴露 (spillover)」される必要があります。次にウイルスは、新たな宿主で複製する中で、新しい宿主の中で複製するために有利になる変異を獲得します。さらに、新たな宿主の個体間で伝播することにより、新たなウイルスとして適応進化します。

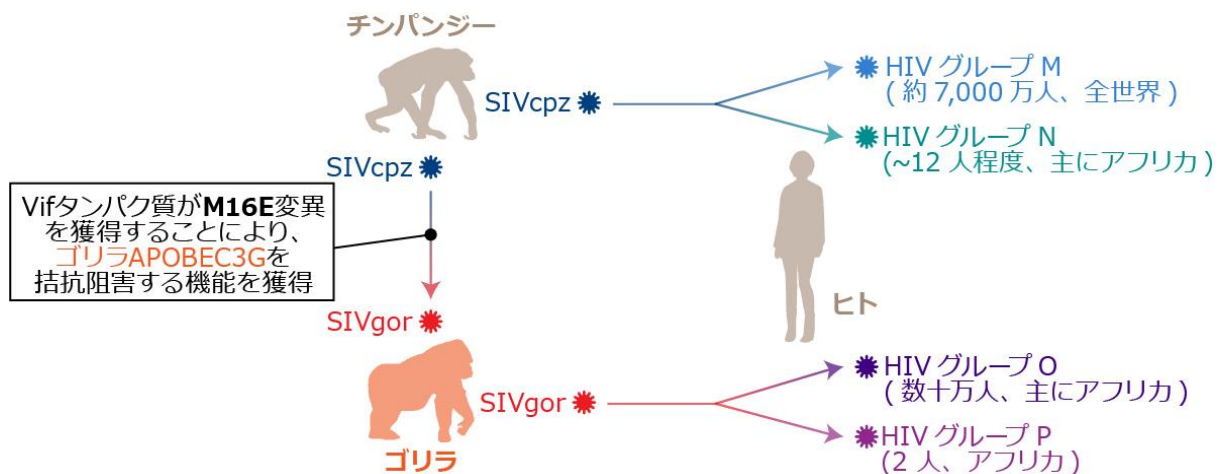


図2 エイズウイルス（HIV）の誕生に至るまでの霊長類レンチウイルスの異種間伝播経路と、本研究成果のまとめ

分子系統学とウイルス分離場所の地理情報の統合解析（系統地理学的解析、biogeography）から、エイズウイルスは、約 100 年前に中央アフリカで誕生したと推察されています。エイズウイルスは、系統学的に、グループ M（major）、N（non-M-non-O）、O（outlier）、P の 4 つのグループに分類されます（図右。カッコ内の数字は、現在に至るまでに生み出したと推定される総感染者数）。また、ウイルスの遺伝配列の分子系統学的解析から、グループ M と N のエイズウイルスはチンパンジーのレンチウイルス SIVcpz が、グループ O と P のエイズウイルスはゴリラのレンチウイルス SIVgor が、それぞれヒトへと異種間伝播することで誕生したことが示唆されています。また、ゴリラのレンチウイルス SIVgor もまた、チンパンジーのレンチウイルス SIVcpz が、ゴリラへと異種間伝播することで誕生したと推察されています。このように、ウイルスの配列情報を用いた分子系統学的解析により、エイズウイルスの誕生につながる、類人猿の中でのレンチウイルスの異種間伝播の経路については詳細が明らかとなっています。しかし、それぞれのレンチウイルスがどのようにして新しい宿主の「種の壁」を乗り越え、新しいレンチウイルス（ヒトにとってのエイズウイルス）へと適応進化したのか、その分子メカニズムについてはほとんど明らかになっていませんでした。本研究により、HIV グループ O と P の祖先である SIVgor が誕生する際、その祖先である SIVcpz の Vif タンパク質が、M16E という変異を獲得することにより、ゴリラの内因性免疫である APOBEC3G を拮抗阻害する機能を新規に獲得したことが明らかとなりました。

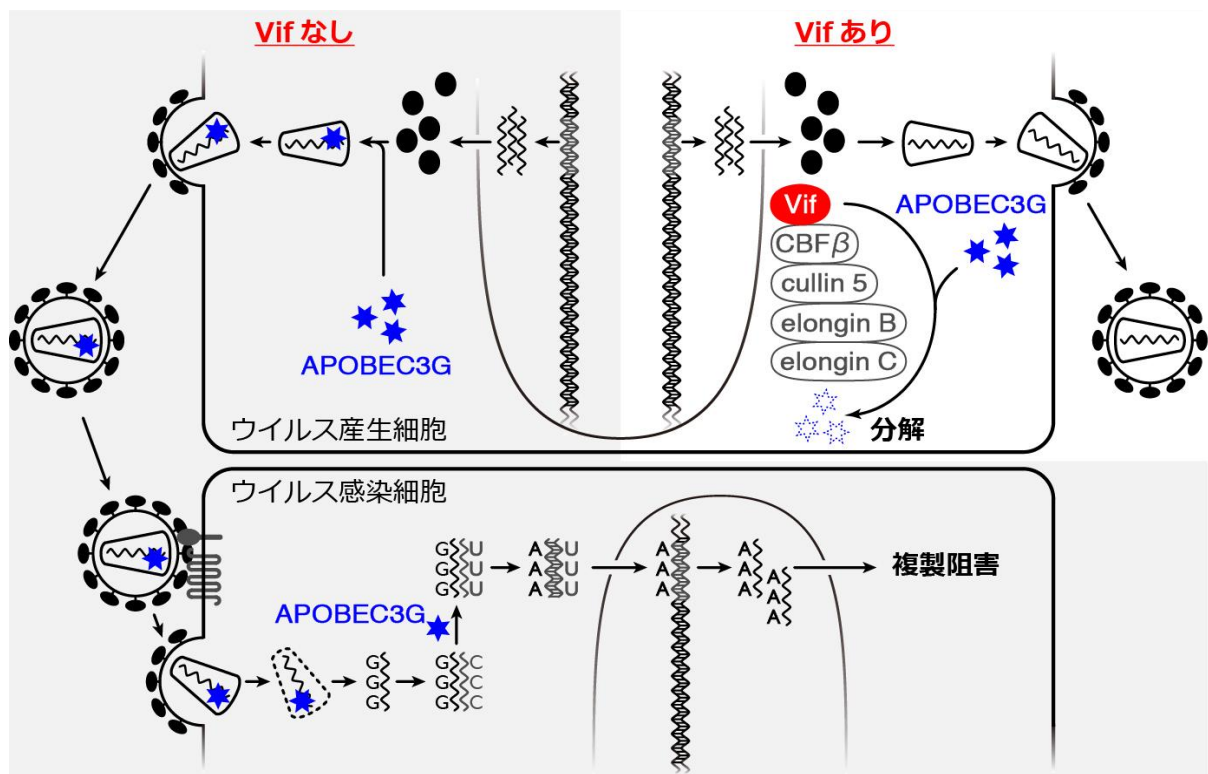


図3 内因性免疫 APOBEC3G による抗ウイルス効果と、ウイルスタンパク質 Vif による拮抗阻害効果

(図左、グレー) レンチウイルスの Vif タンパク質が存在しない場合、ウイルス感染細胞に発現する APOBEC3G (図中青星) は、放出されるウイルス粒子に取り込まれ、新規感染細胞で合成されるウイルスゲノムに変異を挿入することにより、ウイルスの複製を強力に阻害します。

(図右) 一方、レンチウイルスの Vif タンパク質が存在する場合、Vif は、感染細胞で発現する APOBEC3G をユビキチン・プロテアソーム依存的経路で分解することにより、APOBEC3G の抗ウイルス活性を拮抗阻害します。