

過去のウイルス防御の代償：TRIM5 α

AIDS の病原体である HIV-1 (human immunodeficiency virus type 1) はヒト細胞では効率よく感染増殖するが、アカゲザル細胞では、侵入は出来ても増殖は出来ない。逆転写よりも前の段階で細胞側の防御機構が働くためであり、TRIM5 α という細胞質の構成因子が機能している (Stremlau et al. 2004)。

Stremlau らはヒトの培養細胞である HeLa 細胞にアカゲザルの肺繊維芽細胞の cDNA ライブラリーを導入した上で、HIV-1、サル免疫不全ウイルス SIV (simian immunodeficiency virus)、ネズミ白血病ウイルス MLV (murine leukaemia virus) を感染させた。ウイルスには GFP 遺伝子を組み込んであるので、GFP シグナルの有無を調べることでそれぞれのウイルスに対する増殖防御能を調べることができる。HIV-1 の感染を抑制するが SIV や MLV は抑制しない cDNA は 2 つ見つかり、両者に共通するのは TRIM5 α という遺伝子であった。TRIM5 α は tripartite motif family に属するタンパク質で他の TRIM タンパク質と同様に RING ドメイン、B ボックスとコイルドコイルを持つ。加えて、TRIM5 α では C 末に B30.2(SPRY)ドメインを持っている。TRIM5 α を発現させた HeLa 細胞では、発現しない細胞に比べて、MLV の増殖効率は変わらないが、HIV-1 の増殖は強く阻害され、SIV の増殖もある程度阻害された。SIV と HIV-1 のキメラウイルスの感染実験から、TRIM5 α による増殖阻害は、ウイルスの capsid タンパク質の配列に依存することが明らかとなった。すなわち、HIV-1 に SIV の capsid 遺伝子を組み込んだ場合には増殖が抑制されないのに対して、SIV に HIV-1 の capsid 遺伝子を組み込んだ場合には強く抑制された。

TRIM5 α は、HIV-1 の Gag タンパク質の分解を促進することでレトロウイルスの増殖を抑制する (Sakuma et al. 2007)。ヒト腎臓由来の 293T 細胞にアカゲザルの TRIM5 α 遺伝子をプラスミドとして導入すると、HIV-1 の増殖が阻害される。TRIM5 α は HIV-1 の転写は阻害しないが、Gag タンパク質と capsid タンパク質 p24 の合成量は減少する。capsid タンパク質 p24 は Gag タンパク質がプロテアーゼにより切断されてできる。加えて、Gag タンパク質を大量に発現するプラスミドを導入すると TRIM5 α による HIV-1 の増殖阻害効果が低下することから、TRIM5 α が HIV-1 の増殖を阻害するのは、Gag タンパク質の量を増殖に必要な量以下に減少させるためであることがわかる。

Gag タンパク質に放射性同位体を取り込ませた計測では、TRIM5 α を加えないときの Gag タンパク質の半減期は 6.6 時間だが、加えたときには 1.0 時間まで減少する。また、HIV-1 のウイルス粒子を免疫沈降すると TRIM5 α が共沈した。このように TRIM5 α は HIV-1 の Gag タンパク質と結合し、何らかの機構で分解を促進することで HIV-1 の増殖を抑制している。

アカゲザルの TRIM5 α は HIV-1 の増殖を強く抑制するが、ヒトの TRIM5 α は抑制活性が弱い。この違いは何に起因しているのだろうか？

Yap らはヒトとアカゲザルとの TRIM5 α のキメラ遺伝子を作り、TRIM5 α のどの領域が HIV-1 抑制の差異を生み出しているのかを解析した (Yap et al. 2005)。4 つのドメインを交換していったキメラの内、アカゲザルの B30.2 (SPRY) ドメインを持つキメラは HIV-1 の増殖を抑制したが、ヒトの B30.2 (SPRY) ドメインを持つキメラは抑制しなかった。そこで、B30.2 (SPRY) ドメインを更に細かく区切って調べると、322-374 の領域が抑制の差異を生み出していることがわかった。この領域には 7 個のアミノ酸置換があり、これに加えて、ヒトの ³³⁵RYQTFV³⁴⁰ がアカゲザルの ³³⁵LFTFPSLT³⁴² に対応するという挿入・欠失を伴った置換も認められる。それぞれについてヒトの配列をアカゲザルの配列に置換した変異体を解析したところ、332 番目の R を P に変更したものと、335 番目からの 6 アミノ酸をアカゲザルの 8 アミノ酸に置換したもののみ HIV-1 の増殖抑制が観察できた。両方をアカゲザルのものに置換しても同程度の増殖抑制が見られる。ただし、逆にアカゲザルの配列をヒトの配列に置換しても、HIV-1 の増殖抑制は妨げられなかった。以上の結果からは、他の領域のアミノ酸置換も関わっている可能性が高いが、この 2 カ所の変異が主に HIV-1 の増殖抑制活性を失わせていることがわかる。

Sawyer らは霊長類 17 種の TRIM5 α の配列を比較し、正の淘汰を調べることで、B30.2 (SPRY) ドメイン内の 11-31 アミノ酸の“Patch”がウイルス特異的な増殖防御に重要であるとの示唆を得た (Sawyer et al. 2005)。この Patch はヒトでは 330 から 340 番目のアミノ酸で、上述の 2 つの重要な変異と完全に一致する。実際に実験によって確かめると、アカゲザルの TRIM5 α の Patch をヒトの Patch と置き換えると、HIV-1 への防御能が低下し、逆にヒトの TRIM5 α の Patch をアカゲザルの Patch と置き換えると向上する、という予測通りの結果が得られた。アカゲザルに近縁なアフリカミドリザル (サバンナモンキー) の SIVagm への感染実験でも、HIV-1 と同様の結果が見られた。他の多くの論文でもこの領域が主にウイルス特異性を決めているとしているが、B ボックスとコイルドコイル領域がウイルスの特異性を決めているという報告もある (Sakuma et al. 2007)。

ではヒトの TRIM5 α はウイルスの増殖防御能を持たない欠陥品なのだろうか？そうではなく、別のウイルスに対する高い防御能を持っていることが報告されている (Kaiser et al. 2007)。ただ、このウイルスはもう自然界には存在しないようだ。

チンパンジーやゴリラでは、ゲノム中に 100 コピー以上の PtERV1 (*Pan troglodytes* endogenous retrovirus 1) という配列が存在している。endogenous retrovirus とは、元々はレトロウイルスなのだが、別の細胞に感染する能力を失

い、レトロトランスポゾンのように振る舞う配列である。PtERV1 は MLV に比較的近縁でガンマレトロウイルス属に属する。HIV-1 や SIV はレンチウイルス属に属し系統的にかなり離れている。PtERV1 の配列は塩基置換を蓄積して活性を失っている。塩基置換の頻度から計算すると、300 万から 400 万年前にはウイルスとして活動していたらしい。しかし、ヒトゲノムにはこのウイルスは 1 コピーも挿入されていない。偶然ということも考えられるが、ヒトでは PtERV1 に対する防御機構があつてゲノムに組み込まれなかったとも考えられる。

そこで、Kaiser らは PtERV1 の capsid 遺伝子（厳密には p12 と CA のコード領域）の配列を MLV に組み込んだキメラウイルスを作成し、感染実験を行った。ヒトの TRIM5 α を発現させた細胞では、MLV/PtERV1 キメラウイルスの増殖は 100 分の 1 未満まで抑制された。ヒトの TRIM5 α の Patch の中にある 332 番目のアルギニンをグルタミンに変える（R332Q）と PtERV1 の増殖抑制効果は失われてしまう。この変異は HIV-1 への増殖抑制効果を強化する変異でもある。オランウータンやテナガザルなどでは 332 番目のアミノ酸に相当するのはグルタミンである。従って、元々は HIV-1 に対する抑制効果の強い TRIM5 α を持っていたのに、ヒトの進化の過程で PtERV1 に対する抑制効果の強い TRIM5 α を持つように変わってしまったことがわかる。どうも HIV-1 と PtERV1 に対する防御を両方備えることは不可能なようで、旧世界猿でも、HIV-1 に強く PtERV1 に弱い種（アヌビスヒヒやアフリカミドリザル）と、PtERV1 に強く HIV-1 に弱い種（スーティマンガベイ）の両方が存在している。

以上からは、ヒトの祖先は PtERV1 に対する防御機構を獲得したおかげで PtERV1 の感染から逃れ、その代償として今日 HIV-1 の感染に直面しているというシナリオが見えてくる。しかし、これと矛盾するようなデータも得られている。チンパンジーの TRIM5 α でも 332 番目のアミノ酸はアルギニンで PtERV1 に対する防御はヒトのものとほとんど変わらない。全く同様に HIV-1 には強い感受性がある。にも関わらず、チンパンジーでは PtERV1 の残骸がゲノム中に大量に入り込んでいる。著者らはその説明として、2 つの可能性を提示している。一つはチンパンジーとヒトとの共通祖先で TRIM5 α が PtERV1 耐性を獲得したが、別の防御機構の違いがヒトとチンパンジーでの PtERV1 の残骸の有無を分けているというもの。もう一つは、チンパンジーとヒトとで別々に PtERV1 耐性を獲得したというもの。こちらは最節約的とは言えないが、強い正の淘汰圧がかかっている状況下ではあり得ない話ではない。旧世界猿の例に見るようにどのウイルスに強い耐性を持つかは必ずしも系統に依存していない。もしかすると、未来の人類は HIV-1 に対する耐性を持つ代わりに再び PtERV1 に対する耐性を失っているのかもしれない。

Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J.

The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys.
Nature. 2004 Feb 26;427(6977):848-53.

Sakuma R, Noser JA, Ohmine S, Ikeda Y.

Rhesus monkey TRIM5alpha restricts HIV-1 production through rapid degradation of viral Gag polyproteins.
Nat Med. 2007 May;13(5):631-5. Epub 2007 Apr 15.

Yap MW, Nisole S, Stoye JP.

A single amino acid change in the SPRY domain of human Trim5alpha leads to HIV-1 restriction.
Curr Biol. 2005 Jan 11;15(1):73-8.

Sawyer SL, Wu LI, Emerman M, Malik HS.

Positive selection of primate TRIM5alpha identifies a critical species-specific retroviral restriction domain.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Feb 22;102(8):2832-7. Epub 2005 Feb 2.

Kaiser SM, Malik HS, Emerman M.

Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein.
Science. 2007 Jun 22;316(5832):1756-8.

2007/11/06

小島 健司 著
禁 無断複写転載