

第 15 回ウイルス学キャンプ 聴講録

招待講演 「次世代シーケンスを活用したレトロウイルス研究」

講師：佐藤 賢文 先生

(熊本大学 国際先端医学研究拠点施設 (IRCMS) ・エイズ学研究センター)

「次世代シーケンスを活用したレトロウイルス研究」を拝聴して

九州大学大学院 システム生命科学府 システム生命科学専攻 修士課程1年

高木 舜晟

【講演概要】

HTLV-1(ヒト T 細胞白血病ウイルス1型)は一部の国々で蔓延しているレトロウイルスであり、九州、沖縄地方中心に日本も浸潤国の一つである。大多数の患者は無症候キャリアであり、5%程度はATL(成人T細胞白血病)に進展する。一方で、HTLV-1 関連脊髄症のような慢性炎症性疾患を発症するケースもある。HTLV-1 は潜伏感染する事より、感染者の血中に遊離しているウイルスはほとんど検出されない反面、感染細胞の割合は高い(約1%)。さらに、一部の感染細胞ではウイルス抗原を発現してしまう事より、抗ウイルス免疫応答が誘導・維持される。つまり、この両者が均衡を保つ事で無症候キャリアが形成されると考えられている。ウイルス抗原を発現すると免疫応答による排除の対象となるので、HTLV-1 はウイルス抗原を発現させず、感染細胞がクローナルに増殖する事でウイルスコピーを増やす。この様にHTLV-1 の戦略には狡猾ではあるが、(ウイルスにとって本意ではなく)副産物としてがん化してしまう場合(ATL の発症)もある。つまり、ウイルス抗原がどの様に制御されているのかが重要になってくる。

感染細胞はどのようにウイルス抗原の転写制御を行っているのか?これを解明するために、佐藤先生はウイルスゲノムの転写領域に着目された。HTLV-1 のウイルスゲノムは9kb と非常に短く、センス向きに gag、pol、env といったウイルス粒子を作るためのタンパクがコードされている。また、HTLV-1 に特徴的な事だが、アンチセンス鎖の転写がアクティブで、感染細胞ががん化する際にウイルスが持っている Tax/HBZ が細胞増殖や抗アポトーシスによって、がん化に一役買っている。これらの背景を踏まえて、佐藤先生はウイルスゲノム領域の DNA メチル化とヒストンのアセチル化を観察されていた。DNA メチル化は遺伝子転写のサイレンシングに関わっており、ヒストンアセチル化は遺伝子転写のアクティベーション、活性化に関わる。HTLV-1 に感染したATLの患者さんや無症候性キャリアのリンパ球を用いてRT-PCRでウイルス遺伝子が発現しているかを観察されたところ、センスの転写はしばしばサイレンシングされているが、アンチセンスの転写は腫瘍化した細胞でも恒常的に活性化、発現している事を突き止められた。すなわち、転写パ

ターンとして、センスは抑制、アンチセンスは活性化されている事が示された。これは、センスが転写されるとウイルス抗原が出てしまうため転写されない方が免疫からの監視をかいくぐる上では好都合で、そのようなクローンセレクションを経た結果として、腫瘍細胞ではこのような特徴が選択されたと考えられる。

続いて、このような転写のオンオフを制御する機構としてのインスレーター存在を検証するため、ChIP-seq(クロマチン免疫沈降シーケンス)を実施されていた。ヒトゲノムにおいて、アクティブな DNA 領域とインアクティブな DNA 領域の境目を形成する分子として、CTCF というインスレーター結合タンパクがある。感染細胞の ChIP-seq によって、ウイルスの真ん中にこの境界を形成するような修飾タンパクが結合している事が示された。また、様々な領域のヒストン修飾パターンの観察から、確かにこのインスレーター領域を境目としてパターンが変わっているという事が示された。

今までは HTLV-1 というウイルスが持続潜伏感染するために都合のいい転写パターンとしてセンスを抑制してアンチセンスを活性化していると考えられてきたが、今回の佐藤先生の研究により、ウイルスはもともと宿主ゲノムが自身をレギュレートするために持っている仕組みである CTCF という分子をウイルスの DNA に結合させることによって、うまく転写パターンを維持している事が明らかになった。

【感想】

HTLV-1 の基本的な性質から、転写制御に関するご自身の最新の研究まで、実験の手法も交えて非常にわかりやすく説明して頂き、HTLV-1 についての知識を深める事ができました。私個人的にも、研究対象である HTLV-1 の研究の第一線でご活躍されている佐藤先生のご講演を聞くことができ大変刺激になりました。また、佐藤先生は講演の最後に、若手研究者に向けて、研究をやっていく上で重要な2つのことを話されました。まず1つは、研究のオリジナリティについてでした。HTLV-1 の研究をやっていく中で、「この研究だけは譲れない」と自分の興味を貫いたというお話を聞いて、私もこれからの研究生活の中で、絶対に譲れない強みを持って研究を続けていきたいと感じました。そしてもう1つは、ネットワークでした。研究の面白いところと色々な人と共有しながら、このウイルス学キャンプのような場所を使ってネットワークを広げて、好奇心を共有して高め合っていく事が大事である、とお話しされました。

今回このウイルス学キャンプは同世代の学生が非常に多く、昼間の最先端の研究講演だけでなく、夜も遅くまで先生方と学生たちの議論が非常に活発で、とても良い機会となりました。企画・運営・講演して下さった先生方、本当にありがとうございました。