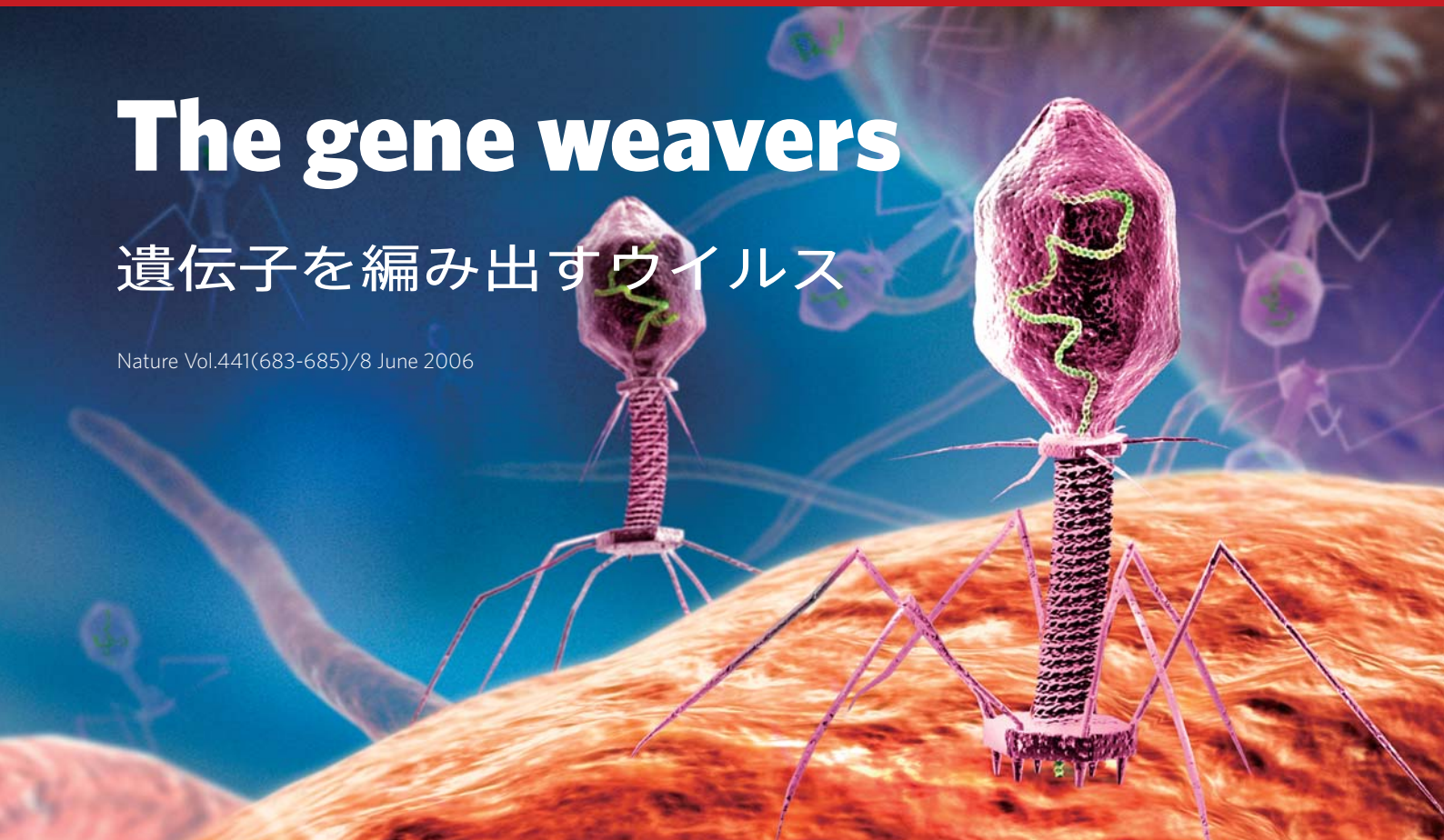


# The gene weavers

## 遺伝子を編み出すウイルス

Nature Vol.441(683-685)/8 June 2006



ウイルスは単純な生き物とみなされがちだ。しかし、その遺伝子は驚くほど多様で、また、遺伝情報の交換が極めて容易に起こることから、進化上すぐれた創造力に富む存在であるともいえる。Garry Hamilton が報告する。

高校生の Joe Gross と Jake Falbo が米国ピッツバーグ大学の Graham Hatfull 研究室の戸をくぐったのは 5 年前のことだった。そのときの 2 人には、その後の展開がどうなるかなんて知る由もなかった。科学のちょっとした実体験を期待していた 2 人は、リンネやダーウィンといった偉人たちが存命であれば魅了されたであろうプロジェクトへの参加をもちかけられた。Hatfull は当時を振り返ってこう話す。「2 人にいったよ。『君たちもプロジェクトに参加できる。一緒に新しいウイルスを見つけてみないか』とね」。

提案は冗談ではなかった。Gross と Falbo はその後、細菌に感染するファージ（正式名称はバクテリオファージ）とよばれる 2 種類のウイルスの未知株を発見したことを報告する論文に名を連

ねた<sup>1</sup>。Cell 誌に掲載されたこの論文は、いまでは被引用度の高い論文だ。リンネやダーウィンとは異なり、Hatfull のチームは新種の生き物の採集・分類のために遠くまで出かける必要はない。ほかのウイルス学者と同じように、とにかく足を運ぶ先々で新しいウイルスに出会うことができるからだ。「ちょっと外に出て、バラの木の下をのぞいてみるだけでいい。そうすれば、過去に誰も見たことのないファージを見つけることができる」と Hatfull は話す。

Hatfull の「ファージ・ハンター」チームは、これまでに 40 種以上のファージを単離し、その塩基配列を決定している。ファージは、インドの結核クリニックの床やニューヨークにあるブロンクス動物園のサル舎など、さまざまな場所で見つかった。もちろん、ピッツバー

グ大学から 55 キロメートル南東のラトローブにあるバラの木の下も忘れてはならない。そして研究チームは、こうして採取したファージの塩基配列が互いにまったくといっていいほどに異なっていることに気がついた。こうした発見を受けて、生物学者がウイルスを見つめるまなざしは大きく変わることになった。相次ぐ新発見により、地球上の生命の進化においてウイルスが大きな役割を果たしてきたとする説がにわかに関心を寄っているのだ。

### 出自はさまざま

ウイルスは長年、自然界の異端者とみなされてきた。生きるために宿主細胞に依存する寄生者であるウイルスは、「生」物の名には値しないとさえ考えられた。しかし実際には、ウイルスの量

は考えられていたよりもはるかに多く、また多様性に富んでいて複雑だ。最近の計算によれば、ウイルス界でまだ発見されていない遺伝子の数（そのほとんどはファージの遺伝子だと考えられる）は、ほかの生命体すべての未発見遺伝子を合わせた数よりも多いだろうとされている。また、ウイルスの偏在性と多様性は、ほかの生命に大きな影響を及ぼしている。宿主との間で遺伝子のやりとりを行うウイルスは、高等生物の進化の有力な原動力ではないかと考えられているのだ。ヒトのゲノム上でも、ウイルス由来の遺伝子が日夜忙しく働いている。つまり、自然界全体の基礎をなす生態学的、生化学的、進化学的な過程において、ウイルスが大きな役割を果たしている可能性がある。ウイルスは異端者であるどころか、生物界のいたる所に顔を出すプレイヤーとして認識されつつある。

「どのような系について考える場合でも、ウイルスを計算式から除くことはできない」とウォリック大学（英国）の微生物学者 Nicholas Mann は語る。

ウイルスの世界は広大であり、調査が不十分なのではないかという考えが聞かれるようになったのは、1980年代が最初だった。ベルゲン大学（ノルウェー）の研究者たちは、電子顕微鏡を用いた新開発の方法を利用して、ある水生環境のウイルス濃度が、最大でそれまでの推定値の1000万倍であることを明らかにした<sup>2</sup>。1 ml 中に含まれるウイルス粒子を、バレンツ海の深部で約6万個、ドイツのプラッシー湖の表面水にいたっては実に2億5400万個と推定したのだ。

この報告以降、地下2,000メートルの地層やサハラ砂漠の砂、酸性度の高い温泉、南極の湖など、目が向けられたあらゆる場所で莫大な数のウイルスが相次いで発見された。合計すると今日では、地球上にはおよそ $10^{31}$ 個ものウイルス粒子が存在すると考えられている。最近、ある研究者がこれらの全ウイルス遺伝子をつなぎ合わせると2億

5000万光年の距離に匹敵すると表現したが、まさに天文学的な数字だ。

そして1990年代の中ごろ、ウイルス世界の広大な多様性を把握しようという研究がスタートした。生物学者たちは、すでに知られている培養可能なウイルスは、個々のウイルス群のほんの一部を代表しているにすぎないことを見いだした。ある1立方メートル中の海水と、それと隣り合う別の1立方メートル中の海水との間でみられるウイルスの遺伝子差異の多様性は、同じ場所にすむほかのどんな生物群の遺伝的多様性よりも大きい。

#### 常に更新中

最近になり、サンディエゴ州立大学の微生物学者 Forest Rohwer のグループが、未知のウイルス DNA をひとまとめに抽出して塩基配列を決定する手法を開発した。そして、海水、海底堆積物、人糞の試料を調べた一連の研究で、大半のウイルス群はこれまで一度も検出されたことのないものであることが明らかになった<sup>3</sup>。たとえば、1キログラムの海底の泥は、最大100万種類の異なるウイルスの遺伝子型を含むことが判明した。ヒトの腸だけでも、1200種ものウイルスが存在する可能性がある。「ウイルスの多様性は、ほかの生物でみられる多様性とは次元がちがう。塩基配列を決定するたび、その大半は未知の配列であることがわかる」と Rohwer は話す。

Hatfull と共同研究者の Roger Hendrix もまた、高校生や大学生たちの力を借りた研究から、同じような見解を得ている。彼らが見つけた約40種類のファージのうち、各ゲノムの約半数は、過去に見つかったことのない遺伝子、つまり塩基配列解読済みのどの細胞生物にもみられない、ほかのどのウイルスにも見つかったことのない遺伝子を含んでいた<sup>1</sup>。さらに、塩基配列決定済みのほかのウイルスゲノムにも、同じように高い割合で固有の遺伝子群が含まれていた。最大のウイルスであ

るミミウイルスにいたっては、固有の遺伝子は約450個にもものぼる（コラム「秘めた能力」を参照）。このため、自然界の遺伝情報の大半はウイルスゲノム上に存在するという結論が導かれた。「ウイルスは、自然界における最大の遺伝的実験だ」と Hatfull はいう。

一方でウイルスは、優秀な実験家でもあるらしい。ファージについては、自らの遺伝子を切り出して起源の異なる遺伝子と連結できることが以前から知られていたが、Hatfull と Hendrix は、こうしたシャッフリングがかなり一般的な現象であることを明らかにした。2人は14種類の異なるファージを比較することで、長さを考えると1つの遺伝子とはいえないような、つぎはぎされたい塩基配列を見出した。2つの遺伝子に挟まれた状態のDNA断片も見つかり、それはあたかも1つのウイルスから任意に切り取られて別のウイルスに挿入されたかのようにだった。つまり、ファージは細胞とは異なり、自らのDNA断片を塩基配列の類似性がないDNAとでも連結させられることを示している。

Hatfull と Hendrix、またほかの多くの研究者たちは現在、ウイルスは細胞感染時に遭遇するあらゆるDNAとの間で（それがファージのDNAであれ、宿主のDNAであれ）、連続的でランダムな組み換えを起こすと考えている。例えていえば、細胞はシチュー鍋で、その中でウイルスは、詳しいことはわからないけれどもとても創造的なプロセスでもって、遺伝子の新たな組み合わせを編み出すばかりでなく、おそらく過去には自然界に存在したことのない新規な遺伝子をも生み出すのだ。そしてこの創造の成功は、1秒あたり約 $10^{24}$ 個とも推定される、地球上で新たに作り出される莫大な数のウイルスにかかっている。「ほとんどは意味のないがらくただ。しかし、母集団が大きいので、鍵となるウイルスが生き残る確率も十分にある。これは、大規模なダーウィン進化といえると思う」と Hendrix は話す。

## ばらまかれる DNA

大半のファージは、DNA が詰まったカプセル本体に細胞へ DNA を注入するために用いられる中空の尾部がついた、共通の構造をとる。そして、ウイルスの頭部カプセル部分はその形状を維持するために過剰な DNA を必要とするこの構造こそが、創造的な過程を促す理想形なのだとして Hendrix は指摘する。こうした非本質的な DNA が選択圧から解放された場合に、何らかの有用な機能をもつように進化するチャンスが増えると考えられるからだ。

次々に明らかになってきた事実は、ウイルス DNA が広範囲に、しかも迅速に拡散できることを示唆している。Rohwer のグループは 2 年前、66 のさまざまな生息域のうちの 49 か所から、同じ塩基配列をもつウイルス DNA を見つけ出した<sup>4</sup>。対象となった場所には、アイダホのウシの反芻胃や、カリフォルニアの温泉、さらには南極の海や、カリブ海に生息するサンゴの粘液性物質などが含まれる。そのうち 18 の

試料の解析では、533 塩基対の配列のうち最大 3 ヌクレオチドしか違ってないことが判明した。既知のファージの変異率を元に計算すると、このウイルス DNA 断片は、過去 2000 年間のどこかで分散したものと考えられる<sup>5</sup>。

こうした場合の可能性として考えられるのは、対象生息域に同じ宿主が存在したか、あるいは 1 種類のウイルスが広範囲の宿主に感染したかである。しかし、複数の塩基配列で同じような結果を見いだした Rohwer をはじめとする研究者たちは、ウイルス DNA の断片は同じ宿主を共有するウイルス間で伝達されていった可能性が高いと考えている。

「藻類に感染するウイルスなどを調べてみると、保存されたコアとなる遺伝子群は極めて短いことがわかる。残りにはまさに超有機体とでもいうべきもので、さまざまなウイルスのすべてが共有する巨大な遺伝情報プールだ」とブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ、バンクーバー）の微生物学者 Curtis Suttle は語る。

次にくる大きな疑問は、この超有機体ははたしてその触手を宿主ゲノムに対してどの程度まで伸ばすのかということだ。「プロファージ」（ファージ DNA が一時的または永久的に宿主の DNA に挿入された状態）から獲得した遺伝子を細菌が利用し、競争力を得て新しい環境で生きていくことは以前から知られていた。実際、数十年ほどの間に行われてきた研究では、細菌に担われたプロファージの遺伝子が、ジフテリア、猩紅熱、食中毒、ボツリヌス中毒、コレラなどの疾患につながる主要毒素の産生に関与していることが明らかになっている。

## 細菌の陰で

さらに最近になって、全ゲノム配列の解読により、ほとんどの細菌は平均 2～3 個のプロファージを備えていることが明らかになった。また、ファージの遺伝子こそが、近縁の細菌株間でみられる主な差であると報告した研究もある。たとえば日本では、大腸菌の無害な実験室株と、ここ数十年間に世界的な健康問題となってきた大腸菌 O157:H7 株との全ゲノム比較が行われた。その結果、病原性株と無害な近縁株との差の大半（約 100 万塩基対の DNA に相当）は、24 個の異なるプロファージまたはプロファージ様の遺伝子断片に帰せられることがわかった<sup>6</sup>。

さらに、髄膜炎を引き起こすこともあるが通常は無害である、鼻の中に生息する髄膜炎菌の病原性株と非病原性株のゲノムを比較したところ、2 つの株間で注目すべき唯一の差は、一連のプロファージ遺伝子であることが判明した。具体的にいうと、疾患誘発性の 29 株で認められたプロファージ遺伝子が、良性細菌では 20 株中 2 株にしか認められなかった<sup>7</sup>。そのほかにも、猩紅熱やリウマチ熱、トキシックショック症候群などのさまざまな疾患の原因となる、皮膚や口の中に常在する化膿レンサ球菌を対象とした同様の研究もある。この研究では、前述の 3 つの異

著作権等の理由により画像を掲載できません。

遺伝子のゆりかご：バクテリオファージの DNA（黄色）は、新たな遺伝子の製造工場なのかもしれない。

なる疾患過程のそれぞれに関連する株が、ファージにコードされた毒素をそれぞれどんな組み合わせで含むかが報告されている<sup>8</sup>。

しかし、病原性は細菌の進化に影響を及ぼす1つの形質にすぎない。そこで研究者たちは、生命の進化におけるウイルスの影響がより一般的な現象であることを示す証拠を探し始めている。たとえば緑膿菌は、その産出に2つの修飾型ファージ遺伝子が関与している化合物を用いて、競合菌を死滅させる<sup>9</sup>。

実は研究者は、新しいウイルスを求めて有毒な細菌を探したり、さらにいえば近くのバラの木さえ見に行ったりする必要はない。人体そのものがウイルスの宝庫なのだ。レトロウイルスは、動物細胞の攻撃に特化したRNAベースのウイルスであり、ヒトゲノムに組み込まれたレトロウイルスのDNA版のコピーは、ヒトゲノムの約8%を占めている。一例を挙げれば、ウイルスが感染初期に宿主細胞に結合する際に利用するタンパク質がそうだ。最近、このようなタンパク質が、胎盤の発達中に細胞どうしの結合を促すのに積極的な役割を果たしていることが明らかにされた<sup>10</sup>。

### 進化的思考

ファージDNAの標的生物は細菌であるにもかかわらず、それはヒトゲノムの一部にもなっている。ファージDNAはおそらく、ミトコンドリアのゲノムを通じてヒトゲノムの一部になったと考えられる。ミトコンドリアはヒトの細胞内に存在するエネルギー生産器官で、大昔は自由生活型の細菌だったとされている。進化の過程で、ミトコンドリアゲノム上のファージ遺伝子は、ヒト細胞の核内にあるメインゲノムへと移動してきた。そしてこのようなファージ遺伝子は、核の中で、ミトコンドリアゲノム上に残る少数の細菌由来遺伝子の複製および発現を促しているのだ。最近では、ミトコンドリアの祖先であると考えられる群に属する多様な細菌でも、同じファージDNAが見つかった<sup>11</sup>。この事実は、遺伝子がウイルスから細菌を経て細胞の核内へと勢力を拡大してきたこと、そして現在ではあらゆる多細胞生物の生存に必要な分子回路に組み込まれて重要な役割を果たしているという考えを支持するものだ。

また、「細菌・古細菌・真核生物」という現存生命の3つの分類群でみられる細胞の種類を決める多様な分子構

成成分を集合させる際、ウイルスが重要な役割を果たしてきたと考える研究者もいる。カリフォルニア大学アーバイン校のウイルス研究センターの所長 Luis Villarreal にいたっては、ヒトとチンパンジーを隔てるDNAの大部分はウイルスDNAにあると論じている。

Villarreal はいう。「ウイルスがあらゆる側面に関与していることが次々と明らかになりつつあります。ウイルスは我々が知る限り、最も創造的な遺伝因子だといえるのではないのでしょうか」

Garry Hamilton は、ワシントン州シアトルを拠点とするサイエンスライター。

1. Pedulla, M. L. *et al.* *Cell* **118**, 171-182 (2003).
2. Bergh, Ø. *et al.* *Nature* **340**, 467-468 (1989).
3. Breitbart, M. *et al.* *Proc. Biol. Sci.* **271**, 565-574 (2004).
4. Breitbart, M. *et al.* *FEMS Microbiol. Lett.* **236**, 249-256 (2004).
5. Breitbart, M. & Rohwer, F. *Trends Microbiol.* **13**, 278-284 (2005).
6. Hayashi, T. *et al.* *DNA Res.* **8**, 11-22 (2001).
7. Bille, E. *et al.* *J. Exp. Med.* **201**, 1905-1913 (2005).
8. Beres, S. B. *et al.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 10078-10083 (2002).
9. Nakayama, K. *et al.* *Mol. Microbiol.* **38**, 213-231 (2000).
10. Mallet, F. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 1731-1736 (2004).
11. Filee, J. & Forterre, P. *Trends Microbiol.* **13**, 510-513 (2005).
12. Fuhrman, J. A. *Nature* **399**, 541-548 (1999).
13. De Angelis, P. L., Jing, W., Graves, M. V., Burbank, D. E. & Van Etten, J. L. *Science* **278**, 1800-1803 (1997).
14. Raoult, D. *et al.* *Science* **306**, 1344-1350 (2004).

## 秘めた能力

人間は地球上で数え切れないウイルスと共存している。そんな発見を契機に、ウイルスの不思議な能力を探索しようという研究が進められてきた。

例えば、ウイルスの世界がその勢力を増やせばどうなるか。一般に細菌を死に追いやるウイルスは、微生物個体群のコントロールだけでなく、炭素循環といった地球全体の地球化学的反応過程にも重要な役割を果たすと考えられる。海藻を餌とするウイルスの場合、放出される大量の硫化ジメチルが雲

の生成に大きく影響することも報告されている<sup>12</sup>。

ウイルスにはほかに、謎めいた能力があるようだ。多くのウイルスは、光合成に必要な遺伝子など、細胞内でのみ有用だと考えられてきた多様な遺伝子群を備え、それを利用して。このような遺伝子群はおそらく、ウイルスが細胞に感染する際に進化的に有利な力を提供しているのではないかとされているが、そのしくみはまだ必ずしも明らかではない。

ネブラスカ大学リンカーン校では、植物ウイルス学者の James Van Etten が、ヒアルロン酸（脊椎動物で関節の潤滑液として利用される分子）をコードする遺伝子をもった藻類感染ウイルスや、昆虫の外骨格の構成タンパク質キチンを作るウイルスを培養している<sup>13</sup>。「ウイルスがこれらの遺伝子を使っているのは明らかですが、そこにどのような利点があるのかは不明です」と Van Etten は語る。

一方、すべてのウイルスはスリムで単純だとする考えを

覆すような研究が最近現れた。その好例が、塩基配列決定が終了したばかりのミミウイルスである。アメーバに感染するこのウイルスのゲノムは120万塩基対で、900個以上の遺伝子をもつ<sup>14</sup>。ミミウイルスのDNA量は、知られているなかでは最小の細菌ゲノムと比べて2倍以上である。そして、DNA修復やタンパク質製造に関与する遺伝子など、細胞に特有の特徴であると長く考えられてきた数多くの遺伝子を含んでいることもわかった。