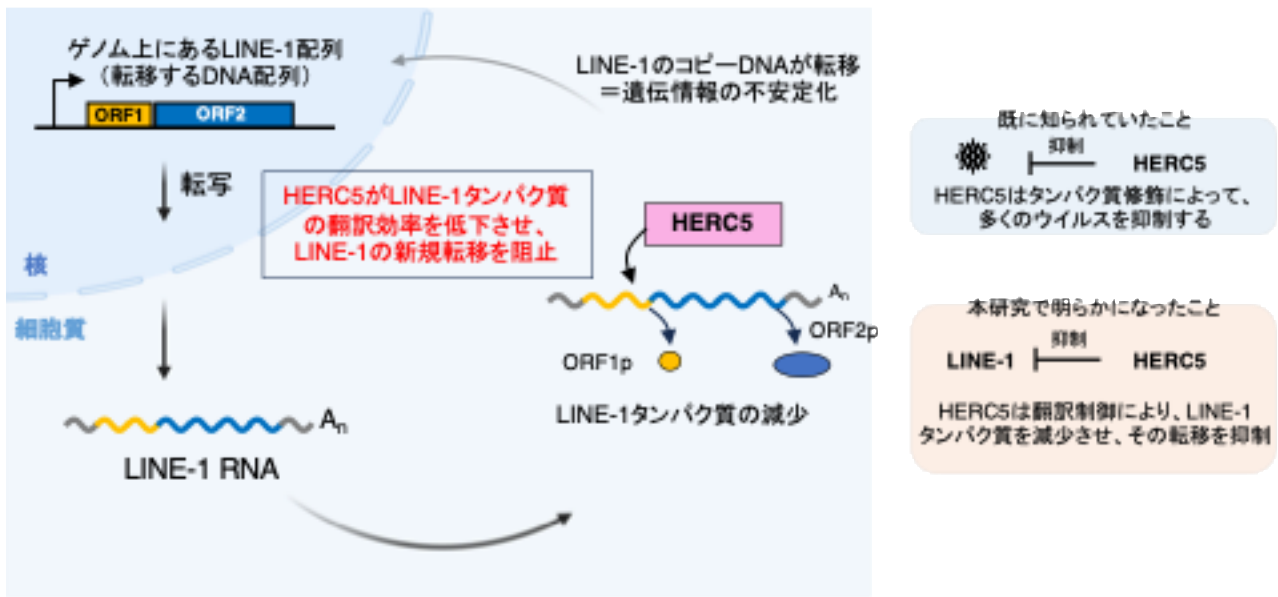


# ゲノム内の「攪乱 DNA」を抑え込む新戦略 ～ウイルス抑制因子を転用した新規抑制機構の解明～

## 概要

三好知一郎 理化学研究所生命医科学研究センター チームディレクター（前・京都大学大学院生命科学研究科 准教授）、西森奎 同大学院博士課程学生（研究当時）らの研究グループは、理化学研究所生命医科学研究センターの伊藤拓宏チームディレクターらと共同で、ゲノム情報を書き換える LINE-1 レトロトランスポゾン（※1）を、ウイルス抑制タンパク質である HERC5 が抑制することを発見し、その機構を明らかにしました。ヒトの遺伝情報であるゲノム内には、自らのコピー DNA 配列をゲノム上の別の場所に挿入（転移）する「LINE-1」とよばれるレトロトランスポゾンが存在します。LINE-1 の転移は進化の原動力となる一方で、挿入先の遺伝子を破壊するリスクがあり、疾患の発症につながる可能性もあります。細胞は様々な方法でこうした「攪乱 DNA」を抑制していますが、その詳細なメカニズムについては未解明な部分が多く残されていました。本研究グループは、HERC5 というウイルス抑制因子が、LINE-1 から作り出されるタンパク質 ORF1p の翻訳（※2）を阻害することで、その転移を抑制していることを発見しました。近年、LINE-1 の活性化と老化プロセスやがんの悪性化との関連が多く報告されています。本研究による攪乱 DNA 抑制機構の発見は、新たなレトロトランスポゾン抑制技術、関連疾患の緩和手法の開発にもつながることが期待されます。本研究成果は、2026 年 4 月 30 日に英国の国際学術誌「*Nucleic Acids Research*」にオンライン掲載されました。



**HERC5 による LINE-1 の抑制メカニズム** ゲノム上を移動（転移）する LINE-1 は、自身の転移に必要なタンパク質（ORF1p）を作り出します。本研究で、ウイルス抑制因子である HERC5 が、このタンパク質の合成（翻訳）を特異的に阻害し、LINE-1 の転移を未然に防いでいることが明らかになりました。

(図作成：京都大学大学院生命科学研究科・西森 奎、Created with BioRender.com)

## 1. 背景

2000年代初頭のヒトゲノムプロジェクトの進展により、ゲノムの中でタンパク質をコードする DNA 配列はわずか 2%にも満たず、ゲノムの約 45%が「トランスポゾン（転移因子）」に由来する配列で構成されていることがわかりました。トランスポゾンは DNA 上を移動（転移）するというユニークな特徴を持っています。その大部分は太古の昔に転移した残骸ですが、現在も転移する能力を保持した配列が多数残っています。トランスポゾンは、胎盤形成に必要な遺伝子の出現や、ヒト・類人猿における尻尾の消失に関与するなど、進化において重要な役割を果たしてきたと考えられています。しかしその一方で、転移による遺伝子破壊がおきたり、トランスポゾンの転写産物が老化細胞やがん細胞で異常に高発現したりするなど、疾患との関連も多く報告されています。このような負の側面を抑制するため、生物は様々な手法を用いてトランスポゾンを抑制していますが、その分子機構についてはまだよくわかっていませんでした。本研究では、ウイルス抑制に関与する因子がトランスポゾンの転移抑制にも重要な役割を果たしていることに加え、その詳細な分子メカニズムを明らかにしました。

## 2. 研究手法・成果

ヒトゲノムには複数種類のトランスポゾンが存在しますが、研究グループは其中でもヒトゲノムにおいて唯一自律的に転移できる「LINE-1」とよばれるレトロトランスポゾンに着目しました。LINE-1は転写されて RNA に変換された後、再び DNA に逆転写されてゲノムに組み込まれることで、コピー&ペーストのようにゲノム上を転移します。この際、LINE-1自身がコードする2つのタンパク質（ORF1pとORF2p）が発現し、転移のキープレイヤーとして機能します。研究グループは先行研究において、ORF1pと結合しLINE-1の転移を抑制する候補因子として、「HERC5」というタンパク質を同定していましたが、その抑制機構は未解明でした（Luqman-Fatah *et al.*, *Nat Commun.* 2023）。

HERC5は通常、「ISG化」とよばれるタンパク質の翻訳後修飾（※3）を担う酵素活性を持ち、これを利用して様々なウイルスの増殖を抑制することが知られています。HERC5の機能を詳細に調べるため、ヒト培養細胞にHERC5およびその変異体を発現させ、LINE-1の転移頻度を測定したところ、予想外にも、HERC5はISG化の酵素活性を利用せずにLINE-1を抑制することがわかりました。さらに解析を進めたところ、HERC5はLINE-1のORF1pの翻訳効率を低下させ、そのタンパク質量を特異的に減少させることがわかりました。このように、従来知られていたISG化とは異なる新たなメカニズムで、HERC5が標的タンパク質の翻訳を抑制し、ゲノム変更のリスクを低減していることが明らかとなりました。

また本研究では、HERC5の進化的な役割についても考察しました。HERC5が属するHERCファミリー（HERC3~6）において、LINE-1の転移抑制能が保存されているか検証したところ、抑制効果を持つのはヒトHERC5に限定されていました。一方で、マウスにおいてはHERC5に相当するタンパク質が存在せず、代わりに「HERC6」がヒトHERC5と同じISG化修飾を担います。そこでマウスHERC6の機能を検証したところ、ヒトHERC6にはないLINE-1転移の顕著な抑制能が確認されました。このことは、哺乳類の進化の過程でヒトとマウスが分岐した後に、異なるHERCファミリー分子が種特異的にLINE-1抑制能を獲得した可能性を示唆しています。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究で着目したHERC5は、精巣や始原生殖細胞といった胚発生の初期段階で高く発現することが知られています。LINE-1もまた胚発生の段階で活性化し、次世代へ継承されるゲノムに影響を与えうると考えられています。興味深いことに、ヒトHERC5に相当するマウスHERC6を欠損させると精巣の異常や不妊が起こ

ることが報告されています。これらのことから、ヒト HERC5 も精巣や始原生殖細胞において LINE-1 の転移を抑制し、生殖細胞の正常な発生を見守る役割を担っている可能性が考えられます。今後は、個体発生に関わる細胞・組織におけるさらなる機能解明が期待されます。

これまで HERC5 は、ISG 化を通じてウイルスの増殖を抑える「自然免疫関連タンパク質」として知られていましたが、本研究により、タンパク質の修飾を伴わずに翻訳自体を制御するという新しい機能が明らかになりました。これまでも、HERC5 がタンパク質修飾非依存的にがん細胞のエネルギー代謝や精巣形成に関わる可能性が指摘されていましたが、本研究で発見された新機能は、これまで不明であった HERC5 による遺伝子発現制御や細胞機能調節のメカニズム解明に貢献することも期待されます。

近年、加齢に伴う「慢性炎症」とよばれる現象が、組織の機能低下につながるということが注目されており、この過程に LINE-1 をはじめとするレトロトランスポゾンの異常発現が密接に関与することが指摘されています。HERC5 を含む自然免疫システムが、ウイルスに対する防御のみならず、レトロトランスポゾンのような攪乱 DNA の制御を通じて加齢性疾患の抑制にも寄与しているのか、今後の研究課題として取り組む予定です。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院生命科学研究科と理化学研究所生命医科学研究センターによる共同研究であり、日本学術振興会・科学研究費補助金（21K19219、23K23863）、科学技術振興機構・戦略的創造研究事業「さきがけ」（JPMJPR2289）、武田科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、長瀬科学技術振興財団、理化学研究所大学院生リサーチ・アソシエイト等の支援を受けて行われました。

##### <用語解説>

※1 レトロトランスポゾン：自身の配列をコピー＆ペーストのようにゲノム内で移動（転移）させる DNA 配列。転写された RNA から逆転写酵素を用いて DNA を合成し挿入するため、通常の「DNA→RNA」の流れとは逆であることから「レトロ（逆）」の名がつけられている。

※2 翻訳：mRNA の配列情報に基づいて、タンパク質を合成する過程のこと。

※3 タンパク質の翻訳後修飾：合成されたタンパク質に対し、リン酸基やメチル基などの小分子化合物、あるいはユビキチンや ISG15 などの小分子タンパク質を付加するプロセスのこと。修飾によりタンパク質の安定性や機能が変化する。

##### <研究者のコメント>

トランスポゾンはゲノムの約半分を構成しているにもかかわらず、「がらくた DNA」と呼ばれ、長年注目されていませんでした。しかし近年、トランスポゾンは転移によって進化に寄与するのみならず、その転写産物が胚発生、老化、免疫応答など様々な生命現象に関与していることが次々と報告されています。トランスポゾンはまだまだ未解明な部分が多く、今後も目が離せない分野だと思います。

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：The interferon-stimulated gene product HERC5 inhibits human LINE-1 retrotransposition with an ISGylation-independent mechanism（インターフェロン誘導型遺伝子産物 HERC5 は ISG 化非依存的な機構により、ヒト LINE-1 レトロトランスポゾンの転移を抑制する）

著者：Kei Nishimori, Ahmad Luqman-Fatah, Yuzo Watanabe, Mari Takahashi, Takuhiro Ito, Fuyuki Ishikawa, and Tomoichiro Miyoshi\*

掲載誌：*Nucleic Acids Research*

DOI：10.1093/nar/gkag334