

逆転写変異について

Reverse transcriptic mutation

多田 友人^{1*}

Tomohito Tada^{1*}

¹第一病院 内科

¹Internal Medicine, Daiichi Hospital

はじめに：近年、非レトロウイルスであるC型肝炎ウイルス(HCV)感染による自己免疫現象が認知され、発症機序に興味を持たれている。また、全身性エリテマトデス(SLE)のdsDNA抗体は、2本鎖DNAに対して特異的に、多量の抗体が出現するが、機序はまだ解明されていない。人以外の動物種における発症の主体はレトロウイルスのRT活性が主体であるが、人にはレトロウイルスの感染は少なく、その理由は解明されていない。以上の点を仮説にて検討します。

仮説概念：慢性感染中のRNAウイルスにおいて、RNA依存RNAポリメラーゼ (RdRp) の遺伝子に変異が発生し、(RdRp→RdDp ; 1a)の変異する場合、さらに、RTすべての酵素活性をもつ変異(RdRp→RT ; 2)を仮定する。(1a)の活性が認められるとき、DNA抗原の産生の結果として自己免疫機序が誘発される。次に、完全なRT活性が認められる時には、レトロウイルスと同様な癌化機序が発生すると考える。また、RTがpoint mutationにより、RdDp活性のみ発現する変異株が出現した場合、DNA抗原の産生の結果として自己免疫機序が誘発されると考える(1B)。

自己免疫型：(1a) RdRp → RdDp(SLE: R2dR2p → R2dD2p) (1b) RT → RdDp

癌化型： (2) RdRp → RT

仮説検証：1)宿主細胞には、RNAポリメラーゼ活性はまれにしかなく、RNAウイルスは、その増殖のために2種類の酵素を発展させた。RT及びRdRpである。そのアミノ酸配列を比較検討した報告では、両酵素ともよく似ており、進化でも大きく大きく変化していない。機能部分のアミノ酸の数はさほど多くなく、さらにNTP、dNTPの識別は、糖鎖のOH基の有無のみである。2) RTの機能は、1本鎖RNAから、2本鎖DNAのプロウイルスを作成、プロウイルスが宿主DNAに組み込まれる。そのプロセスは、RNA-dependent RNA polymerase、RNAase H activities及びDNA-dependent DNA polymeraseの3プロセスによる。3)HCVによる自己免疫現象は、(1a)の機序によると思われる。4)SLEのdsDNA抗体は、人に感染するRNAウイルスのほとんどは1本鎖であるが、2本鎖ウイルスであるレオ科ウイルスは仮説から考えると、SLEの発症ウイルスとして理想的なウイルスである。SLEは、世界的な疾患であり、風土病を発症するウイルスを除外するとレオ科ウイルスで残るのは、レオウイルス(オルソレオウイルス)とロタウイルスとなる。培養細胞の検討をすると前者は、ヒト、サル腎細胞 CPE(+)、後者は、サル培養細胞：アカゲザル胎児腎細胞株MA104である。細胞培養から考えると、SLEは、レオウイルスの慢性感染症に逆転写変異(1a)が出現した結果であろう。SLEにおけるウイルス抗体価は、(Cannavanet al. Lupus.) らによると、autoantibodies related to lupus. Significant elevation in the antibody titres to a number of viruses, such as measles, rubella, parainfluenza types 1, 2 and 3, reovirus type 2, mumps and Epstein Barr virus has been reported in SLE. EBウイルスは、2本鎖DNAを持つ。通常は初感染で伝染性単核球症を起こすほかには臨床症状を示さないが、免疫機能の低下に起因して、いったん感染潜伏したウイルスの再活性化によりパーキリンパ腫(アフリカに集中する)上咽頭ガン(中国に多い)などを引き起こす事がある。日本人では、90%以上がこのウイルスに対する抗体を持っているため、SLEとの関係は否定的であろう。それ以外はRNAウイルスで、レオウイルス以外は1本鎖RNAウイルスである。

結論：レオウイルスの一部が、Reverse transcriptic mutation(RTM)した結果、ds-DNA抗原が、産生され、宿主免疫が反応し、ds-DNA抗体が産生される。恐らく、麻疹、風疹、パラインフルエンザ1,2,3、耳下腺ウイルスが、RTMし、ss-DNA抗原が産生され、宿主免疫が反応し、ss-DNA抗体が産生されるのであろう。RTMからSLEの原因ウイルスを考察した。

RNAワールド、逆転写変異及び生命の起源と進化についての問題に対する研究の方向性：現在は、生命の進化から、RNAウイルスは生命ではないとされ、レトロトランスポゾンのようなものから変化してきたものとされる。つまり、レトロトランスポゾン様物体からの進化したとされるが？逆はないのか？つまり、RNAウイルスの前駆体から進化してDNAウイルス前駆体に進化するという道順である。構造的に、単純な物から、複雑な物への道順である。RdRp -> RTの可能性を、探るのに、RT -> RdDp（これは、明らか）RdDpから、RdRpに機能変化させることが出来れば、RdRp -> RTも検討出来ると思われRNAワールド仮説の詳細な検討ができると思われる。

キーワード:逆転写変異, RNA依存RNAポリメラーゼ,逆転写酵素,全身性エリテマトーデス, RNAワールド,生命の起源と進化

Keywords: Reverse transcriptic mutation, RNA dependent RNA polymerase, Reverse transcriptase, SLE, RNA world, Origin and evolution of life