

「統合トランスポゾンデータベースを活用した癌トランスクリプトーム解析」

【研究概要】

ヒトを含む哺乳類ではトランスポゾンに由来する配列が全ゲノムのおよそ半分を占めている。トランスポゾンは宿主ゲノムに寄生するジャンクDNAだと考えられてきたが、近年のシーケンス技術の進展により、トランスポゾン中にさまざまな機能を担うエレメントが存在し、発癌、神経性疾患、ウイルス感染防御などに関与する可能性があることが明らかとなった。しかし、ゲノムに存在するトランスポゾンの多くは、アノテーションがなく、その機能もよくわかっていない。我々はこれまでに、トランスポゾン的一种であるLTRトランスポゾンについて、19種の哺乳類ゲノムを対象に網羅的に同定・アノテーションしたデータベース (gEVE, <http://geve.med.u-tokai.ac.jp>) を構築し、宿主で獲得した新しい機能を明らかにしてきた (Nakagawa et al, Database 2016)。本研究ではgEVEデータベースを活用し、米国がんゲノムデータベースThe Cancer Genome Atlas (TCGA)に集められている造血器腫瘍患者由来の大規模転写配列データ (RNA-seq) を合わせて解析する。そして、造血器腫瘍の病態の進展に関与するトランスポゾンの同定を行う。そのようなトランスポゾンを制御することで、造血器腫瘍の予後の予測、そして治療にも貢献することを目指す。

【研究成果】

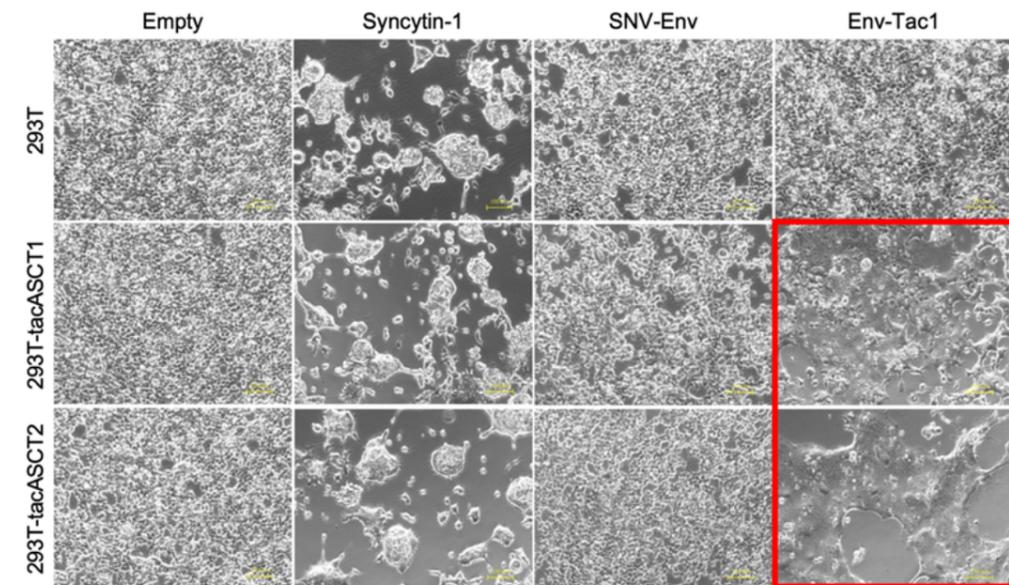
ウイルス様配列の中でも、細胞融合能を活用して胎盤形成に関係することが知られているレトロウイルスのエンベロープ由来の遺伝子についていくつか新たな性質を明らかにした。ヒト胎盤形成で必須と考えられているsyncytin-2は真猿類の共通祖先で獲得した遺伝子で、すべての真猿類で機能すると考えられていたが、旧世界ザルの一部では機能を失っていることを明らかにした (Shoji et al. FEBS Open Bio 2023)。また、そのような膜融合の遺伝子の獲得は胎盤の獲得と強い関連があると考えられていたが、卵胎生のハリモグラにも融合能をもつレトロウイルスのエンベロープ由来の遺伝子が存在することを発見した (Kitao et al. MBE 2023)。加えて、新型コロナウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、EBウイルスなどに関連するいくつかの共同研究を実施し、それぞれ成果を報告した。

【今後の展望】

現在T2Tヒトゲノムからウイルス様配列を網羅的に同定し、その機能解析を行った。現在そのデータを用いた様々な共同研究の実施を開始し、また関連したいくつかの研究論文を投稿中である。また、その配列の保存性を他の生物と比較して、機能の関係性について明らかにしようと試みている。加えて、大規模塩基配列データからRNAウイルスを高精度に同定できるシステムを開発し、現在も更新を続けている。



プロジェクトリーダー：中川 草
Nakagawa So
医学部医学科基礎医学系分子生命科学 准教授



レトロウイルスのエンベロープ様タンパク質Env-Tac1の融合能を明らかにした (Kitao et al. MBE 2023)

Selected Papers.

- Konno Y, Uriu K, Chikata T, Takada T, Kurita JI, Ueda MT, Islam S, Yang Tan BJ, Ito J, Aso H, Kumata R, Williamson C, Iwami S, Takiguchi M, Nishimura Y, Morita E, Satou Y, Nakagawa S, Koyanagi Y, Sato K. (2024) Two-step evolution of HIV-1 budding system leading to pandemic in the human population. *Cell Reports* 43(2): 113697.
- Charon J, Olendraite I, Forgia M, Chong LC, Hillary LS, Roux S, Kupczok A, Debat HJ, Sakaguchi S, Tahzima R, Nakagawa S, Babaian A, et al. (2024) Consensus statement from the first RdRp Summit: advancing RNA virus discovery at scale across communities. *Frontiers in Virology* 4: 1378695.
- Nakagawa S, Katayama T, Jin L, Wu J, Kryukov K, Oyachi R, Takeuchi JS, Fujisawa T, Asano S, Komatsu M, Onami J, Abe T, Arita M. (2023) SARS-CoV-2 HaploGraph: visualization of SARS-CoV-2 haplotype spread in Japan. *Genes & Genetic Systems* 98(5): 221-237.
- Kimura I, Yamasoba D, Nasser H, Ito H, Zahradnik J, Wu J, Fujita S, Uriu K, Sasaki J, Tamura T, Suzuki R, Deguchi S, Plianchaisuk A, Yoshimatsu K, Kazuma Y, Mitoma S, Schreiber G, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Takaori-Kondo A; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Shirakawa K, Takayama K, Irie T, Hashiguchi T, Nakagawa S, Fukuhara T, Saito A, Ikeda T, Sato K. (2023) Multiple mutations of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant orchestrate its virological characteristics. *Journal of Virology* 97(10): e0101123.
- Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. (2023) Hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor 1 axis. *Blood* 142(4): 352-364.
- Kitao K, Shoji H, Miyazawa T, Nakagawa S. (2023) Dynamic evolution of retroviral envelope genes in egg-laying mammalian genomes. *Molecular Biology and Evolution*. 40(5): msad090.
- Takada K, Ueda MT, Shichinohe S, Kida Y, Ono C, Matsuura Y, Watanabe T*, Nakagawa S*. (2023) Genomic diversity of SARS-CoV-2 can be accelerated by mutations in the nsp14 gene. *iScience* 26(3): 106210.
- Ohkura S, Horie M, Shimizu M, Nakagawa S, Osanai H, Miyagawa Y, Morita R. (2023) Characterization of Megabat-Favored, CA-Dependent Susceptibility to Retrovirus Infection. *Journal of Virology* 97(3): e0180322.
- Shoji H, Kitao K, Miyazawa T, Nakagawa S. (2023) Potentially reduced fusogenicity of syncytin-2 in New World monkeys. *FEBS Open Bio* 13(3): 459-467.
- Nakagawa S, Sakaguchi S, Ogura A, Mineta K, Endo T, Suzuki Y, Gojibori T. (2023) Current trends in RNA virus detection through metatranscriptome sequencing data. *FEBS Open Bio* 13(6): 992-1000.
- Takeuchi K, Senda M, Ikeda Y, Okuwaki K, Fukuzawa K, Nakagawa S, Sasaki M, Sasaki AT, Senda T (2023) Functional molecular evolution of a GTP sensing kinase: PI5P4K β . *FEBS Journal* 290(18):4419-4428.
- Kryukov K, Imanishi T, Nakagawa S. (2023) Nanopore Sequencing Data Analysis of 16S rRNA Genes Using the GenomeSync-GSTK System. *Methods in Molecular Biology* 2632:215-226.
- 中川草 (2023) EVE研究に役立つデータベース *実験医学* 41(14): 2264-2266.