

氏 名 Wanjing Zheng

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2125 号

学位授与の日付 2019 年 9 月 27 日

学位授与の要件 先導科学研究科 生命共生体進化学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 A Comparative Study of Host Genome Evolution in Relation
to Endogenous Retrovirus Load

論文審査委員 主 査 准教授 大田 竜也
講師 五條堀 淳
教授 颯田 葉子
講師 中川 草
東海大学医学部

(Form 3)

Summary of Doctoral Thesis

Name in full Wanjing Zheng

Title A Comparative Study of Host Genome Evolution in Relation to Endogenous Retrovirus Load

It is known that endogenous retroviruses (ERV) are present in all vertebrates investigated and that retrovirus infection in vertebrates has a history spanning hundreds of million years. The unique type of relationship between hosts and ERVs/retroviruses throughout the long history, which includes both conflict and co-option, may have shaped the host-parasite evolutionary interaction in vertebrates and this evolutionary interaction may differ between vertebrate groups. Herein, evolutionary interaction refers to any kind of association between changes in two subjects during evolution, including: (1) the one-way association, whereby the evolution of subject A is the cause or driving force of the evolution of subject B, which is to say, the evolution of subject B is a consequence or response to the evolution of subject A; and (2) the two-way association, which is equivalent to co-evolution. Mammals and birds differed largely in their ERV load, which is defined herein as the ERV copy number per giga base pairs (Gb) of the host genome, and host-ERV relationship may be related to this difference. This thesis will report a study aimed at contributing to understanding the host-ERV relationship during long-term evolution. This study consists of two parts.

Since the host immune system can take an important part in host-ERV evolutionary interaction, especially some innate immune receptors that have potential for recognizing retroviruses, the first part of this study is a case study of the functional evolution of innate immune receptors using the RIG-I-like receptors (RLRs) in birds. RLRs are pattern-recognition receptors for viral RNA and one of them, the retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), is a potential sensor for retroviruses. Modes and intensity of natural selection of the coding genes of avian RLRs were examined to understand the roles of RLRs in bird evolution and bird-ERV evolutionary interaction. This part of my study provides results and discussion about the evolution of RLR genes in birds from aspects of conservation levels, positive selection modes, changes in selection intensity, and association between evolutionary rate of RLR genes and endogenous retrovirus load; many of these results will be shown and discussed in comparison with those of mammals. In brief, the three RLR genes show distinct patterns of functional evolution but with possible influences to the evolution of each other and the gene encoding RIG-I evolved in correlation with endogenous retrovirus load in bird genomes. These findings suggest the possibility of interaction between

host immunity and endogenous retroviruses in bird evolution.

The second part of my study takes a broader investigation at genome-wide scales on the evolutionary interaction between hosts and ERVs/retroviruses in mammals and birds. Phylogenetic gene-phenotype association analyses were applied to the gene evolutionary rate and ERV load, and gene set enrichment analyses (GSEA) based on the association results were performed to provide information about the relative weight of biological process in the evolutionary interaction of hosts with ERVs/retroviruses. From this study, I detected genes that evolved in association with ERV load in mammals and birds, separately, and revealed that the distribution of degrees of association between gene evolutionary rate and ERV load show a difference between mammals and birds, which indicate different levels of evolutionary interaction between mammals and birds. The genes that evolved in association with ERV load in both mammals and birds, as well as genes evolved in only one of the two groups, are reported. This part of my study also provides comparative insights into the evolutionary interaction between host genes and ERV loads in mammals and birds, with particular attention to the biological processes that have the highest potential for being host restrictions on ERV load. Such biological processes involve immune responses, gene silencing and DNA deletion. Genes showing high degrees of association between gene evolutionary rate and ERV load and involved in these biological processes are also reported and discussed. Results of this part of my study suggest that gene silencing may play an important role in host-ERV evolutionary interaction, and that mammals and birds might evolve different strategies in immune responses to ERVs/retroviruses.

More detailed abstracts for the two parts of this study are present at the beginning of Chapter 2 and 3 of this thesis, respectively. Overall, this thesis provides evidence of host-ERV evolutionary interaction in mammals and birds, proposes explanations to the ERV load difference between mammals and birds, and supports the long history of host-ERV relationships comprising of a balance between host-parasite conflict, tolerance and co-option.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 Wanjing Zheng

Title
論文題目 A Comparative Study of Host Genome Evolution in Relation to Endogenous Retrovirus Load

多くの生物でゲノム解析が進む今日、大規模なデータを用い生命現象やその進化を研究することが可能となっている。そのような中、出願者は脊椎動物ゲノムに多く存在する内在性レトロウイルス（Endogenous retrovirus, ERV）に焦点をあて哺乳類と鳥類のゲノムを解析した。ERV はレトロウイルスが宿主ゲノムに挿入されたもので、その無制限な増殖や遺伝子発現は宿主にとって大きな負荷となり、場合によっては宿主に疾病を引き起こすことも示唆されている。一方で、ERV の一部が宿主の遺伝子発現に変化を及ぼし宿主での遺伝子発現制御ネットワークの進化に貢献していることも知られている。ERV との共生は生物進化において重要な課題の一つである。

本論文で出願者は、宿主ゲノムに存在する単位塩基あたりの ERV の数を ERV 荷重と定義、その ERV 荷重が鳥類ゲノムや哺乳類ゲノム等生物によって異なることに着目、ERV との共生で何らかの役割を担う可能性のある宿主遺伝子について調査した。その主な結果は次の通りである。

- (1) 自然免疫においてレトロウイルスを検知する役割を担い、ERV と関連し進化することが想定される遺伝子の調査： 公開されている 62 種の鳥類ゲノムに対し RNA ウイルスを認識する Retinoic-acid-inducible gene-I-Like Receptor (RLR) 族の遺伝子 (RIG-I, MDA5, LGP2) を精査、必要に応じゲノムのアノテーションの修正を行い、信頼性の高い塩基配列を整備した。その塩基配列を解析から、RLR 族の遺伝子は概して自然淘汰を受け保守的に進化するものの、RIG-I や MDA5 では様々な系統で、LGP2 ではキジ目の祖先系統で正の自然選択のもとで進化したことを示した。特に、キジ目の祖先系統での LGP2 での正の自然選択は、これらの系統での RIG-I 遺伝子のゲノムからの欠失に伴う LGP2 の RIG-I 機能の補填 (compensation) の可能性を示唆するものであった。鳥類での ERV 荷重と RIG-I 遺伝子の dN/dS 比 (非同義塩基サイト当たりの非同義塩基置換数/同義塩基サイト当たりの同義塩基置換数：遺伝子にかかる自然選択の種類および強さの指標の一つ) には、系統的な潜在的相関を除いてもなおまだ負の相関がみられることから、鳥類の進化において ERV と宿主免疫系遺伝子が関係しながら進化してきたことを示唆した。
- (2) ERV 荷重と関連し進化する遺伝子について： 塩基配列の質が高いと判断される 12 種の哺乳類と 21 種の鳥類のゲノムの約 5000 の遺伝子について各系統での ERV 荷重と各遺伝子の dN/dS 比を調べ、相関に及ぼす系統関係の影響を除いた上で、

ERV 荷重と関連し進化する可能性のある遺伝子を選び出し、さらにその相関に対する証拠の重みをベイズ因子で求め遺伝子の順位付けを行った。その結果、哺乳類と比べ鳥類に ERV 荷重と関連し進化する遺伝子が多いこと、哺乳類と鳥類の両方で高い順位にある遺伝子として遺伝子サイレンシングに関わる遺伝子があること、また哺乳類と鳥類で異なる順位を示した遺伝子に免疫反応を制御する遺伝子があり、免疫反応を正に制御する遺伝子が鳥類でより順位が高く、免疫を負に制御する遺伝子が哺乳類でより順位の高いものがあることが明らかとなった。また、これらの発見に基づき哺乳類と鳥類のそれぞれに関して、レトロウイルスと宿主免疫系の相互関係を説明する新たなモデルを提唱した。

これらの結果は、ERV と宿主ゲノムが互いに影響する中で進化することを示しており、今後の研究において各進化系統での内在性 ERV の含有率が異なる要因を探るにあたり一つの視点を与えるものである。また、ゲノムの 5%以上が ERV を占めることもある脊椎動物のゲノム進化の機構を探る上でも重要な知見となる。以上に理由により、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。