

1. 新学術領域「ネオウイルス学： 生命源流から超個体，そしてエコ・スフィアへ」 Neo-Virology: the raison d'etre of viruses ～ウイルスのレゾンデートルを探る！～

渡辺 登喜子，河岡 義裕

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス感染分野

地球上には膨大な数のウイルスが存在しており，多くのウイルスが宿主において病気を起こすことなく共存している．これまで宿主にとって「害」と見なされてきたウイルスの感染が，宿主のゲノム進化や生体機能に有利に働くことを示唆する最近の研究結果は，ウイルス学の既成概念を大きく覆そうとしている．これまでのウイルス学では，病原微生物であるウイルスを対象とした研究に偏重しており，自然界でのウイルスの存在意義を解明する自然科学的な研究はあまり行われてこなかった．新学術領域「ネオウイルス学」では，ウイルスを地球生態系の構成要素の一つとして捉え，生態系におけるウイルスのレゾンデートル（存在意義）を探ることを目指す．

1. はじめに

46億年にも及ぶ地球史の中で，地球環境は常に変動を繰り返しており，生物はそれに対応しながら，進化し続けている．現在，地球上には870万種もの多様な生物種が存在すると推定されているが，いずれの生物も単一個体だけでは生存することはできない．周囲の生物集団とともに，「生態系」という生物の生活を維持する自然界のシステムの中でのみ，生物は生存可能である．俯瞰すれば，生態系には，多様な生物・大気・水・土壌などの構成要素が密接に相互作用し機能することで恒常性を維持するという，自然界が生み出した秀逸な自己調節機構が備わっているといえる（図1）．

ウイルスは，蛋白質の殻と核酸から構成される微小な構造体であり，生物の細胞に感染・寄生し，自己を複製させる．生命の最小単位である細胞を持たないため，しばしば非生物とみなされることもある．そのためか，現在の生態学領域において，生物圏（バイオ・スフィア）を構成する生物としては，生物分類上の三ドメインである古細菌，真性細菌，真核生物のみが想定されており，それらの生物群に感染・寄生するウイルスについてはほとんど考慮されていない．しかしながら，地球上には推定 10^{31} 個ものウイルス粒子が存在し，生物分類上の三ドメイン（古細菌，真性細菌，真核生物）の全てに感染できる寄生体はウイルスだけであることを考えると，ウイルスが生物の生命活動や生態系に大きな影響を及ぼしていることは想像に難くない．

新学術領域「ネオウイルス学」では，ウイルスを地球生態系の構成要素として捉え，ウイルスが生物の生命活動や生態系に及ぼす影響やその機能メカニズムを解明することを目指す．本稿では新学術領域「ネオウイルス学」のコンセプトや研究内容について概説する．

2. 自然界におけるウイルスの様々な役割

「ウイルス」という言葉が「毒液」を意味するラテン語の virus に由来することからも分かるように，一般的にウ

連絡先

〒108-8639

東京都港区白金台4丁目6-1

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門

ウイルス感染分野

TEL: 03-6409-2207

Fax: 03-6409-2209

E-mail: tokikow@ims.u-tokyo.ac.jp

【生態系】 生物とそれを取り巻く非生物的環境



ウイルスは生物に寄生する

図1 生態系

生態系には、多様な生物・大気・水・土壌などの構成要素が密接に相互作用し機能することで恒常性を維持するという、自然界が生み出した秀逸な自己調節機構が備わっている。

ウイルスは『病気を引き起こす毒のようなもの』と見なされている。しかし、ウイルスと宿主の関係性というのは非常に多様であり、ウイルス感染が必ずしも病気の発症につながるわけではない。むしろ、以下に述べる最近の研究結果は、ウイルスとの共生が、宿主のゲノム進化や生体機能に有利に働く場合もあることを示している。

生物のゲノム DNA 上には、ウイルスに由来する遺伝配列が存在することが知られている。近年の研究により、ゲノムに組み込まれたレトロウイルス（内在性レトロウイルス）由来遺伝子が、哺乳類における胎盤形成や感染防御に関与するなど、宿主細胞で機能遺伝子として利用されていることが明らかとなっている。最近、朝長らの研究グループは、レトロウイルス以外の RNA ウイルスの遺伝子が宿主ゲノムに組み込まれていることを見出した³⁾。朝長らは、ヒトをはじめとする多くの哺乳動物のゲノムに、レトロウイルスとは異なる RNA ウイルスであるボルナウイルスに由来する配列を発見し、さらにボルナウイルスの遺伝子が組み込まれた動物種にはボルナウイルスは感染しないことを明らかにした³⁾ (図 2A)。その後の研究によって、様々な宿主生物のゲノム上に、ウイルス遺伝子の一部が存在することが示されており、生物の進化や多様性増大には、ウイルスが大きく関与してきたと考えられる。

さらにウイルスの不顕性感染（病状を伴わない感染）が、宿主個体の細菌感染や癌の発症を予防するといった事例もある。例えば、マウス・ヘルペスウイルスの不顕性感染が、

マクロファージの活性を向上させ、細菌感染を防御すること¹⁾や、I型インターフェロン・システムを刺激することで、創傷治癒能を促進していること⁴⁾が報告されている。また昆虫の行動を操作するウイルスの存在も示唆されている。久保らの研究グループは、ミツバチのコロニーにおいて、攻撃性の高い働きバチ群の脳に、Kakugo ウイルスが感染していたことを明らかにした²⁾。これらの結果は、ウイルスの共生が宿主生物の免疫系などの生体機構や生命活動を制御している可能性を示唆している (図 2B)。同種あるいは異種の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物集団のことを「超個体」と呼ぶが、ウイルス共生によって生物の生命活動が制御されるという事実を鑑みると、生物は、ウイルスなどの微生物と宿主細胞の複合体から構成される超個体であると考えられる。

また、海洋などにおいて、赤潮の消長を制御するウイルスの存在も発見されている。赤潮とは、主に植物性プランクトンの大量増殖によって海や川、湖沼などが変色する現象であり、漁業や水産業に大きな被害を与える。長崎らは、水圏ウイルスの探索により、珪藻等の微細藻類に感染する水圏ウイルスが赤潮の量的・質的変動に影響を及ぼすという現象を見出した⁶⁾。この結果は、ウイルスが海洋生態系の変動に関与する重要な因子であることを示している (図 2C)。

以上のようにウイルスは、1) 生物の進化と多様性、2) 宿主生物の生理機能や生命現象、および、3) 海洋生態系

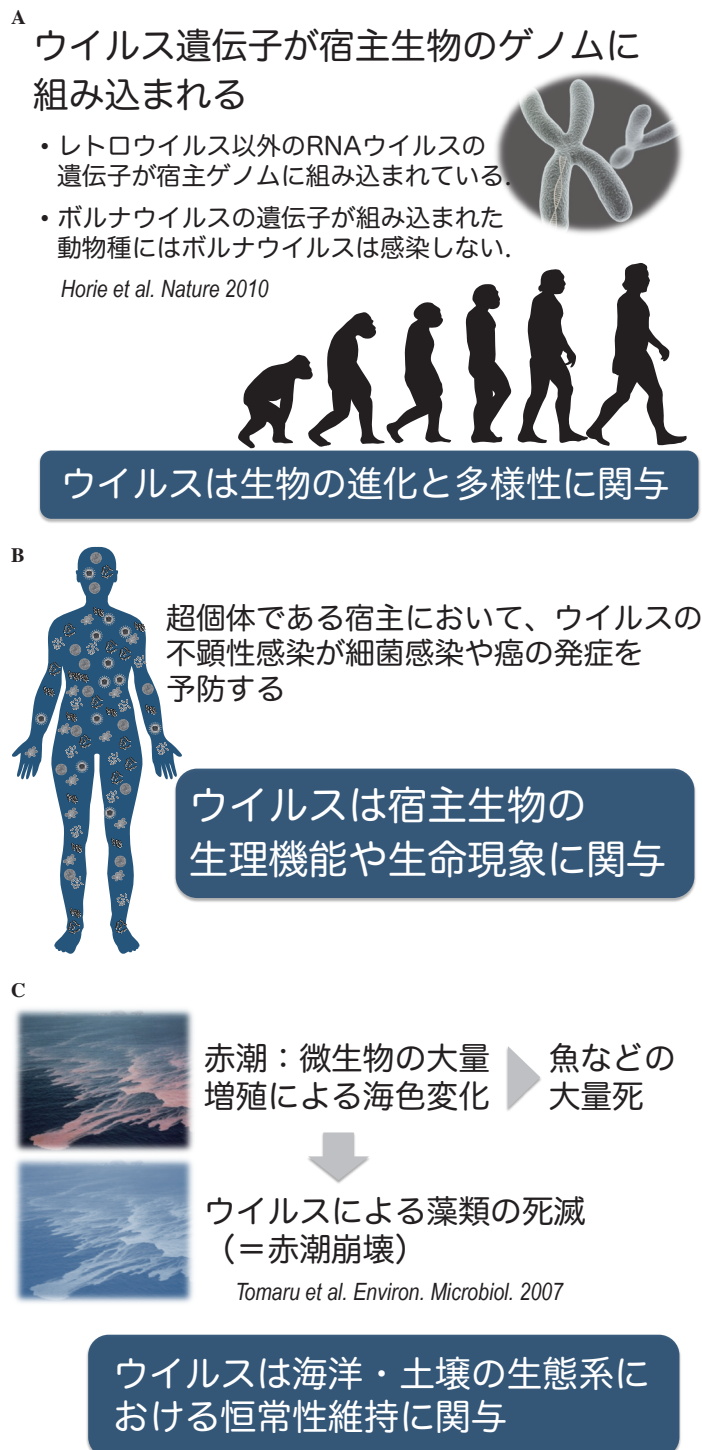


図2 病気を起こさないウイルスの様々な役割

(A) 朝長らの研究グループは、ヒトをはじめとする多くの哺乳動物のゲノムに、レトロウイルスとは異なるRNAウイルスであるボルナウイルスに由来する配列を発見し、さらにボルナウイルスの遺伝子が組み込まれた動物種にはボルナウイルスは感染しないことを明らかにした。

(B) 同種あるいは異種の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物集団のことを「超個体」と呼ぶ。ウイルスとの共生によって生物の生命活動が制御されるので、生物は、ウイルスなどの微生物と宿主細胞の複合体から構成される超個体であると考えられる。

(C) 海洋などにおいて、赤潮の消長を制御するウイルスの存在も発見されている。長崎らの研究グループは、水圏ウイルスの探索により、微細藻類に感染する水圏ウイルスが赤潮の量的・質的変動に影響を及ぼすという現象を見出した。(写真はイメージである)

ウイルスは、ゲノムから超個体、地球生態系に至るまで、地球全体の生命活動に関わる



図3 自然界におけるウイルス

ウイルスは、生命の源流ともいえるゲノムから超個体、そして地球生態圏（エコ・スフィア：Ecosphere）に至るまで、地球全体の生命活動に広く関わっていると考えられる。

における恒常性維持などに関与していることが示唆されており、ウイルスが、生命の源流ともいえるゲノムから超個体、そして地球生態圏（エコ・スフィア：Ecosphere）に至るまで、地球全体の生命活動に広く関わっていると考えられる（図3）。

3. 「ネオウイルス学」チームの結成

上述の通り、国内外において、ウイルスの生態系への関与を強く示唆する知見が得られつつあるが、従来の生態学分野において、個々のウイルスの存在・役割はあまり考慮されてこなかった。現在認識されている生態系を構成する生物群とは、生物分類上の三ドメイン（古細菌、真性細菌、真核生物）のみであり、これらの生物群に感染・寄生するウイルスはほとんどの場合、黙殺されている。したがって、ウイルスを、単純な病原微生物ではなく、地球生態系の構成要素の一つとして捉え、生態系におけるウイルスの役割を解明しようとする新規研究分野の創出は、ウイルス学や生態学の新しい方向性を示す上で、非常に重要である。

私（河岡）は、これまで病気を起こすウイルスに着目して、研究を行ってきた。しかし、以前から病気を起こさないウイルスには興味があり、計画研究班の先生方と、従来のような病原性解析に偏重せず、自然界におけるウイルス本来の存在意義を研究することの重要性について議論を重ねてきた。そして平成27年3月20日に、ネオウイルス学

の立ち上げ会議を東京大学医科学研究所にて開催した。さらに数回の会議を重ね、ウイルスの存在意義に関する研究成果の発表を行い、ネオウイルス学の創成に向けた議論を進め、概念の共有ならびに今後の共同研究についての活発な議論を交わした。会議を重ねるにつれ、参加者の数は増え、様々な角度からウイルスを研究しておられる先生方との出会いに恵まれ、「ネオウイルス学」チームの結成に至った。メンバーとともに、領域計画を練り上げていく過程は、とても楽しくエキサイティングだった。申請書作成やヒアリングの準備は大変ではあったが、メンバーの先生方の熱意ある取り組みは素晴らしく、その甲斐あって、平成28年度科学研究費助成事業新学術領域（研究領域提案型）に採択され、平成28年7月より正式に新学術領域「ネオウイルス学」が発足した。

4. 研究体制及び研究内容について

新学術領域「ネオウイルス学」では、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究ユニットを設置し、以下の研究を展開している。総括班（河岡）と国際活動支援班（河岡）が計画研究および公募研究を支援することにより、領域全体の研究推進を図る（図4）。

A01: 共進化ユニット

A01「共進化」ユニットは、朝長班（京都大学）、澤班（北

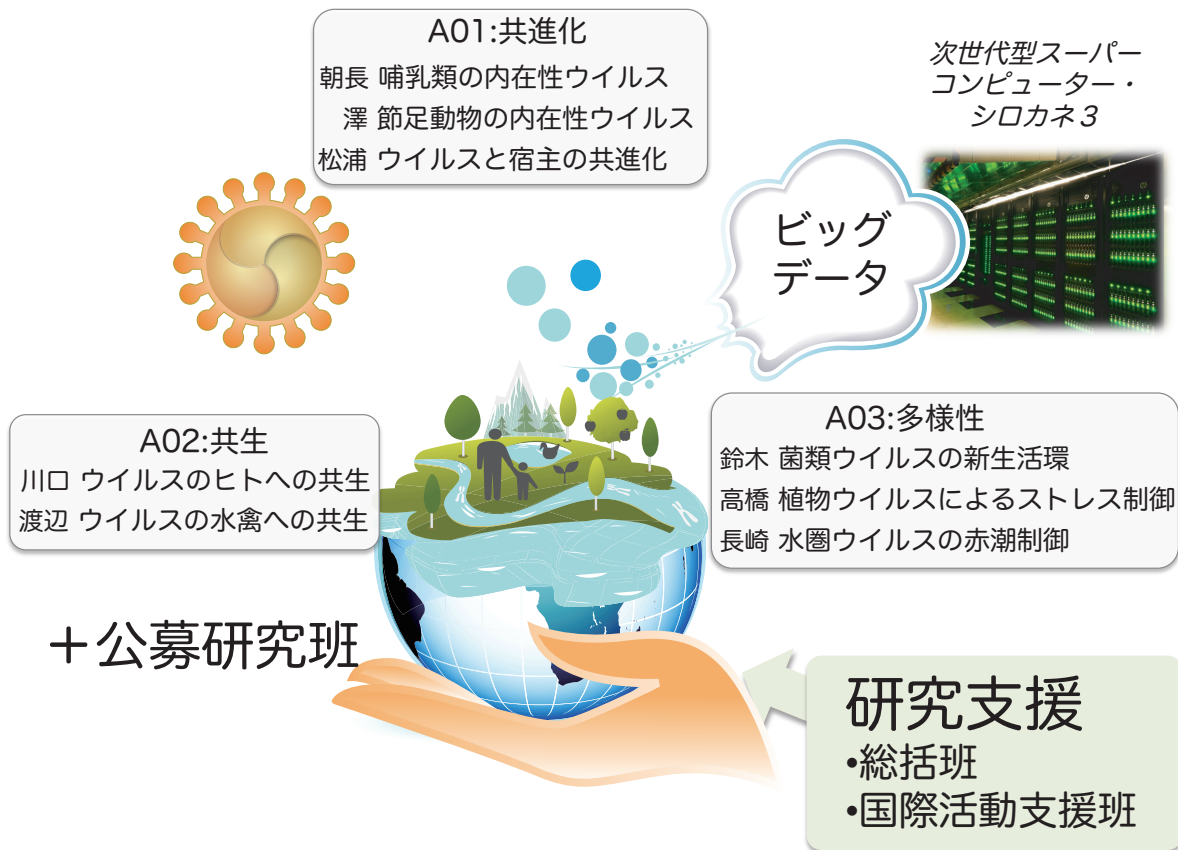


図4 新学術領域「ネオウイルス学」の研究体制

新学術領域「ネオウイルス学」では、A01「共進化」、A02「共生」、A03「多様性」の3つの研究ユニットを設置し、以下の研究を展開している。総括班と国際活動支援班が計画研究および公募研究を支援することにより、領域全体の研究推進を図る。

海道大学)、松浦班(大阪大学)で構成される。生物ゲノムの網羅的検索によって、生物のゲノム(=生命源流)に潜む内在性ウイルス由来遺伝子を同定し、その発現様式と機能発現メカニズムを解析する。さらにウイルスと宿主の共進化に関わる分子基盤の解析を行う。

朝長班は、ウイルスと宿主の共進化に関わる分子基盤の解明を目指して、哺乳動物ゲノムに内在化しているRNAウイルス由来配列を対象に、その網羅的検索と機能解明を行なう。具体的には、動物ゲノムにおける未知のウイルス由来配列を新しいアルゴリズムを含む解析ツールの開発により明らかにすることを旨とする。また、動物由来内在性RNAウイルスの宿主細胞での発現と機能解明を行う。動物ゲノムにおける内在性ウイルスの役割を知ることで、ウイルスと生物が共存共進化した謎に迫り、単なる病原体としてではないウイルスの真の存在意義を解明する。

澤班は、吸血性節足動物(蚊、ダニ等)及び被吸血動物のゲノムの網羅的検索により、内在性ウイルス由来遺伝子断片(ウイルスエレメント)を同定し、内在性ウイルスエレメントの発現様式の解析を行う。さらに内在性ウイルスエレメントの、宿主の恒常性(増殖能等)に対する影響、

および、宿主内のウイルスの増殖能への影響等の機能発現メカニズムを解析する。また、節足動物-病原体-共生生物間の三者の関わり合いを微生物叢と節足動物ゲノムに内在する水平伝播遺伝子を指標として解析し、節足動物-微生物の共進化に関わる分子基盤の解析を行う。

松浦班は、ヒトに感染するC型肝炎ウイルスを研究対象として、ウイルスと宿主の共生と進化に関わる宿主およびウイルス因子の機能解析を行う。フラビウイルスやベスチウイルスは、感染性ウイルス粒子の形成に役割を持つウイルス蛋白質(NS1やE^{ms})を有するが、同じフラビウイルス科に属するC型肝炎ウイルス(HCV)はこれらのウイルス蛋白質を持たない。その代わりに、HCVは宿主の持つアポリポ蛋白質を利用して、感染性粒子を形成する。すなわち、HCVの祖先と考えられるウイルスが宿主に感染し、肝臓に豊富に存在するアポリポ蛋白質を、E^{ms}やNS1の代わりに粒子形成に利用できるように進化し、肝臓親和性を獲得した可能性が考えられる。松浦班では、HCVがアポリポ蛋白質を利用する生物学的な意義を実験的に検証することで、ウイルスが宿主細胞で効率よく増殖するために進化する機構を解明する。また、フラビウイルス科には、

急性感染を惹起し宿主と攻防状態にあるフラビウイルス属や、病原性発現に関与するコア蛋白質を何らかの機構で欠損させることで、宿主との平穏な共存状態を獲得したペギウイルス属が知られており、それらのウイルスの生態系における生存維持(宿主免疫応答からの回避)機構を解析する。

A02: 共生ユニット

A02「共生」ユニットは、川口班(東京大学)と渡辺班(東京大学)で構成されており、ウイルスと宿主によって構成される生物(=超個体)において、ウイルスと宿主生物との共生が、宿主の生理学的反応や免疫応答に及ぼす影響およびその機能に関する解析を行うことによって、ウイルス共生による生物の生命活動の制御機構の解明を目指す。

川口班では、ヒト社会における潜伏感染ウイルスの生理学的意義を解明する研究対象として理想的なモデルシステムである、単純ヘルペスウイルス(HSV)を用いて、ヘルペスウイルスの共生に伴う宿主の生理学的機能への影響の解析を行う。また、腸内フローラとHSV感染の相互作用やHSVの免疫回避機構、HSVの宿主制御機構の解析をおこなうことで、HSVの共生成立・維持機構を解明する。これらの研究により、ヘルペスウイルス感染が宿主恒常性維持に果たす意義を明らかにすることを旨とする。

渡辺班では、ウイルスと宿主との共生メカニズムを解明するため、インフルエンザウイルスと水禽をモデルとして研究を行う。インフルエンザウイルスは自然宿主である水禽の腸管で増殖するが、症状は全く示さない。よって、本ウイルスと水禽との共生が、水禽の腸内微生物叢に与える影響を調べるため、腸内微生物叢のメタゲノム解析を行う。さらにウイルス共生が水禽の免疫系や生命活動に及ぼす影響を明らかにする。

A03: 多様性ユニット

A03「多様性」ユニットは、高橋班(東北大学)、鈴木班(岡山大学)、長崎班(高知大学)で構成され、生態系におけるウイルス(特に原生物由来・原核生物由来)の多様性ならびに新規増殖メカニズムを解析し、地球生態圏(=エコ・スフィア)でのウイルスの役割を解明する。

地球上に生息する約30万種の植物には、病気を発症しない状態でウイルスが感染したり(ウイルスが潜在・不顕性感染)、ゲノム上にウイルスゲノムと相同の塩基配列を保有するものが存在している。しかし、それら植物の生命活動における、潜在・不顕性感染ウイルスや内在性ウイルスエレメントの役割について、未だに十分な理解がなされていない。高橋班では、病原体としてのウイルスという発想を転換し、自然界の野生植物や栽培作物に明瞭な病徴を示さずに感染しているウイルスに焦点をあて、宿主植物、ウイルス、内生菌・根圏生息菌群集を包括して超植物体と

して捉え、超植物体の生命活動を制御するウイルスのはたらきとその具体的な分子基盤を解明する。

鈴木班は、これまでに既成のウイルス概念があてはまらない「裸性」・「宿借・宿主性」というユニークな生活環(ネオ・ライフスタイル)を有する菌類ウイルス(それぞれ「ハダカウイルス」、「ヤドカリウイルス」、「ヤドヌシウイルス」と称する)を果樹感染性の糸状菌から発見した⁵⁾。そこで本研究では、まず1)ハダカウイルスの裸性(これまでの常識を覆し、2本鎖RNAが感染性を示す)、ヤドカリウイルスとヤドヌシウイルスの宿借・宿主性(ヤドヌシウイルスのキャプシドをヤドカリウイルスが転用し、複製の場として利用する)の証明とその分子基盤を紐解く。さらに、上記作業仮説の立証のために、2)宿主菌生存圏の高次生態系(ウイルス・菌・植物)での前記ウイルスの役割(菌宿主、菌の植物宿主の生育・生存適応能)の解明を目指す。さらに、3)菌類や他の生物界でネオ・ライフスタイル(「裸性」・「宿借・宿主性」)を持つウイルスの存在を証明し、生態系(生物間相互作用)でのウイルスの未知の機能を明らかにする。

水圏中には膨大な数のウイルスが存在するが、その機能や存在様態が解明されている例は全体の一部に過ぎない。従来の研究で我々がウイルスの存在に気づくのは、ウイルスが(例えば赤潮プランクトン等の)宿主生物の死滅を引き起こす場合にほぼ限られていた。しかし、近年の分子解析技術の飛躍的発展により、宿主細胞の死滅を引き起こさないウイルスについても検出・精査することが可能になった。その結果、ウイルスが宿主に感染しながらも、宿主群集を絶滅に導くことなく、全体としては互いの個体数を維持する程度(共存関係)にある可能性が明らかになりつつある。長崎班では、1)水圏生物群とウイルスが『動的平衡状態にある共存』を具現化・維持するメカニズムを解明する。また、2)従来までウイルスの存在が知られていなかった多種多様な生物群についてウイルス探索の範囲を広げ、ウイルスの宿主への共存・感染を含む多様な関係性を解明する。

その他

本領域では、公募研究により、計画研究班だけでは足りない分野を補完するとともに、計画研究班の研究の裾野を広げていく。また総括班(河岡)と国際活動支援班(河岡)が、計画研究および公募研究の研究支援を行い、領域全体の研究推進を進める。

研究支援の一例として、高度情報処理支援が挙げられる。生態系は、その構成要素である生物群が複雑かつ密接に相互作用し合うことによって機能するものであることから、その解析にはシステム生物学的アプローチが必要不可欠である。従来の生態系の研究は、主に狭い範囲のサンプリングから得た小規模データを基として行われてきたが、本領

域で提案する研究では、多様な生物や幅広い環境から採取された膨大な量と種類のビッグデータを用いて、マクロな視点に基づくシステム生物学的解析を行い、ウイルスによる生態系制御システムという複雑系の研究の展開を目指す。必要に応じ、超高速シーケンサー、高感度質量分析計、スーパー・コンピューター（シロカネ3）を駆使し、ウイルスを基軸としたビッグデータを、空間的・時間的・多階層的な高度情報処理に供する（図4）。

5. おわりに

新学術領域「ネオウイルス学」では、ウイルスが、地球生態系の重要な構成要素の一つとして、生物の生命活動や生態系の恒常性維持に及ぼす影響などを明らかにすることを目指す。

このような新学術分野を開拓し大きく発展させることは、我が国の学術水準の格段の向上・強化に大いに貢献することが期待されるとともに、生態系を制御するウイルスの新しい利用法の発見にもつながる。実際、赤潮の原因となるプランクトンに感染して死滅させるウイルスを用いた赤潮の防除対策は、画期的な方法として大いに期待されている。生態系を制御する「善玉」ウイルスの新しい利用法としては、食糧危機に向けた作物の品種改良や生育範囲の拡大、および環境改善などが考えられ、砂漠化防止ウイルス、土壌改良ウイルスなどといった新しいウイルス開発につながるかもしれない。さらに、安全なウイルスを用いた科学技術・医療への応用として、内在性ウイルスの研究で得られた知見を、感染防御のための内在性ウイルスの利用や、新たな遺伝子導入技術の開発に活用できる可能性がある。

本稿に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

謝 辞

本研究は、文部科学省平成28年度科学研究費助成事業新学術領域（研究領域提案型）の支援を受けて行ったものであり、ご支援に深謝いたします。また本稿の執筆の機会を与えてくださいました渡辺雄一郎先生並びにウイルス編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

平成28年度

科学研究費助成事業 新学術領域研究（研究領域提案型）
ネオウイルス学：生命源流から超個体、そしてエコ・スフィアへ

Neo-Virology : the raison d'être of viruses

領域ホームページ : <http://neo-virology.org>

Facebook : <https://www.facebook.com/neovirology/>

Twitter : <https://twitter.com/neovirology>

引用文献

- 1) Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, Miller VL, Virgin HW 4th. 2007. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447: 326-9.
- 2) Fujiyuki T, Takeuchi H, Ono M, Ohka S, Sasaki T, Nomoto A, Kubo T. 2004. Novel insect picorna-like virus identified in the brains of aggressive worker honeybees. *J Virol*. 78: 1093-100.
- 3) Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K. 2010. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 463: 84-7.
- 4) Sun L, Miyoshi H, Origanti S, Nice TJ, Barger AC, Manieri NA, Fogel LA, French AR, Piwnica-Worms D, Piwnica-Worms H, Virgin HW, Lenschow DJ, Stappenbeck TS. 2015. Type I interferons link viral infection to enhanced epithelial turnover and repair. *Cell Host Microbe*. 17: 85-97.
- 5) Zhang R, Hisano S, Tani A, Kondo H, Kanematsu S, Suzuki N. 2016. A capsidless ssRNA virus hosted by an unrelated dsRNA virus. *Nat Microbiol*. 1: 15001.
- 6) Tomaru Y, Hata N, Masuda T, Tsuji M, Igata K, Masuda Y, Yamatogi T, Sakaguchi M, Nagasaki K. 2007. Ecological dynamics of the bivalve-killing dinoflagellate *Heterocapsa circularisquama* and its infectious viruses in different locations of western Japan. *Environ Microbiol*. 9: 1376-83.

Neo-virology: the raison d'etre of viruses

Tokiko WATANABE, Yoshihiro KAWAOKA

Institute of Medical Science, The University of Tokyo

An ecosystem is a complex network of interactions among living organisms and the nonliving components of their environment. Generally, a living organism is defined as belonging to one of three domains of life: the archaea, bacteria, and eukaryote domains. Therefore, viruses are not considered living components of the global ecosystem. Given that approximately 10^{31} viruses exist on Earth and all of them are parasitic in living organisms, it is not hard to imagine how virus infection might affect the physiological functions of both hosts and the ecosystem. However, since traditional virology research tends to focus on viral pathogenicity, the significance of viruses and viral-mediated processes in the global ecosystem are poorly understood. To identify previously unrecognized roles of the virus *per se* in nature, here we propose to establish a new academic field designated as 'Neo-virology'. In this research field, we define a virus as a component of the global ecosystem and aim to elucidate its key roles in host organisms as a part of the global ecosystem.