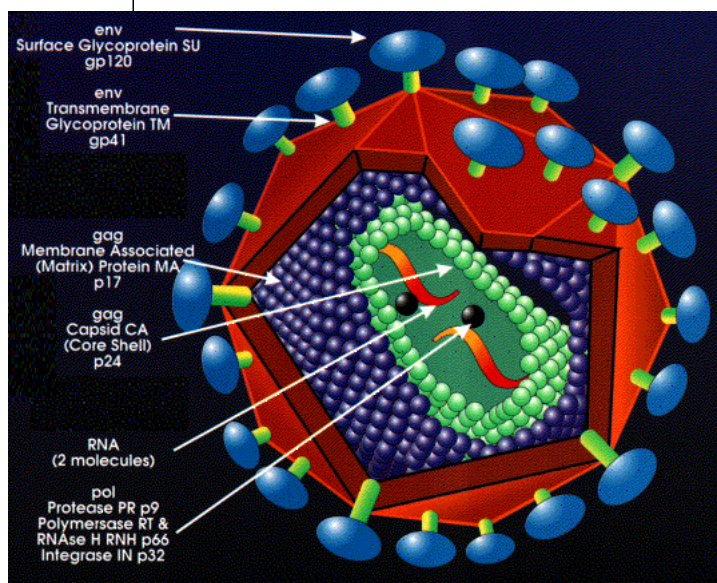


エイズウイルスの起源・進化



(エイズウイルス) ヒト免疫不全ウイルス

プラス鎖RNAウイルス
レトロウイルス科
レンチウイルス属 (亜科)
サル免疫不全ウイルス
ネコ免疫不全ウイルス
ウシ免疫不全ウイルス



出所: <http://www.wellesley.edu/Chemistry/Chem101/hiv/maturhiv.gif>

エイズは1980年代初頭に突然あらわれ、未だ根本的な予防・治療法は確立されていない。1999年のWHOの発表によると、そのエイズの原因ウイルスであるHIV（ヒト免疫不全ウイルス）の感染者は世界中で5000万人になり、既に1600万人が死亡している。HIVには1型（HIV-1）と2型（HIV-2）があり、HIV-1は世界に広く分布しているのに対し、HIV-2は主に西アフリカを中心に流行している。HIVはRNAをゲノムとして持ち、逆転写を行うレトロウイルスの仲間であるレンチウイルスに属する。HIVはその逆転写酵素の複製エラーのため、DNAをゲノムとして持つ通常の生物の100万倍の速度で進化しており、これがもたらすHIVの多様性はエイズに対する治療法の開発を困難にしている。HIVはアフリカに生息するサルを自然宿主とするSIV（HIVに非常に類似したウイルス：サル免疫不全ウイルス）がヒトに種間感染した結果確立したものと考えられている。従って、HIVの起源と進化を考える際、HIVをSIVと共に霊長類レンチウイルスの一亜群とみなし、霊長類レンチウイルス全体の進化の中でのHIVを考えていく必要がある。我々はこれまでHIV-1の起源地と考えられている中央アフリカのカメルーン、コンゴのHIV/SIVの分子系統解析を行ってきた。本講義では、これらの解析で得られた最近の知見も合わせてHIV/SIVの起源と進化について概説する。

引用先:
(アフリカミドリザルの画像) <http://www1.odn.ne.jp/sendai-keneki/kouwan-info.htm>
(マンドリルの画像) <http://www.geocities.jp/ohmata777/h89.html>
(アカゲザルの画像) <http://www.env.go.jp/nature/intro/t-honyu.html>
(スーティマンガペーの画像) 筆者保有画像



以前には認識されていなかったエイズウイルスがなぜ急速に広がったのか？これらのウイルスはいったいどこからやってきたのであろうか？HIV-1の発見後間もなく米国の霊長類センターにおいて、エイズ様症状を示して死亡したサルからHIVに類似したウイルス(SIV)が分離された。その後、自然界においてアカゲザルを含めアジア産マカク属のサルにおけるSIV感染は全く検出されなかったが、アフリカミドリザルをはじめとする種々のアフリカ産のサルがSIVに反応する抗体を保有していることが明かとなり、エイズウイルスのアフリカ産サル由来説が唱えられるようになった。過去において、人間界に突如として出現したウイルス感染症が、実は他の動物からもたらされたものであったという例は少なくない。例えば、近年においては、マーブルクやラッサ熱の病原ウイルスが、いずれもアフリカミドリザルからヒトに感染したもののなので、エイズウイルスのアフリカミドリザル由来説は、もっとも有力な説として世界的に受け入れられた。しかし、その後、アフリカミドリザルをはじめとするアフリカ産のサルが保有しているSIVの遺伝子解析が進むに連れて、話は単純ではないことが明かとなってきた。サルのウイルスはSIVと一口にまとめられる傾向にあるが、実際には多くの種類があり、その系統関係も複雑である。

LOCUS RES1VXA 9178 bp (NA) YRI 12-SEP-1993

DEFINITION Simian immunodeficiency virus genome (SIV/AGM) (circular replicative intermediate DNA).

ACCESSION 807885

KEYWORDS ant protein; endonuclease; env gene; g protein; gag gene; genome; pol gene; protease; Q protein; reverse transcriptase; tat protein.

SOURCE Simian immunodeficiency virus.

ORGANISM Simian immunodeficiency virus
Virusae; ss-RNA enveloped viruses; Positive strand RNA viruses; Retroviridae; Lentivirinae.

REFERENCE 1 (bases 1 to 9178)

AUTHORS Fukuzawa,M.

TITLE Direct Submission

JOURNAL Submitted (21-MAY-1988) to the EMBL/GenBank/DBS databases. M. Fukuzawa, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

REFERENCE 2 (bases 1 to 9178)

AUTHORS Fukuzawa,M., Misra,T., Watanabe,K., Mizukami,S., Tsujimoto,H., Miki,K., Kitamura,T. and Hayami,M.

TITLE Sequence of simian immunodeficiency virus from African green monkey, a new member of the HIV/SIV group

JOURNAL Nature 333 (6172), 457-461 (1988)

HEADING 88232906

10 20 30 40 50 60
 cagctcttca ctgagggatc agcttgagcc tgggtattcc ttggttggcc taactcgtt

70 80 90 100 110 120
 ggcacacaga ggttaggact ccttgacttc gaagcttat acacttgcct gcttagagc

130 140 150 160 170 180
 ttacttgat taagtacct ccttgagcc taacttttt gaacgggaa ctacttact

190 200 210 220 230 240
 ggaattcttc tctgacccag gacagagaa ctccagcagt ggcctcga taaggcctg

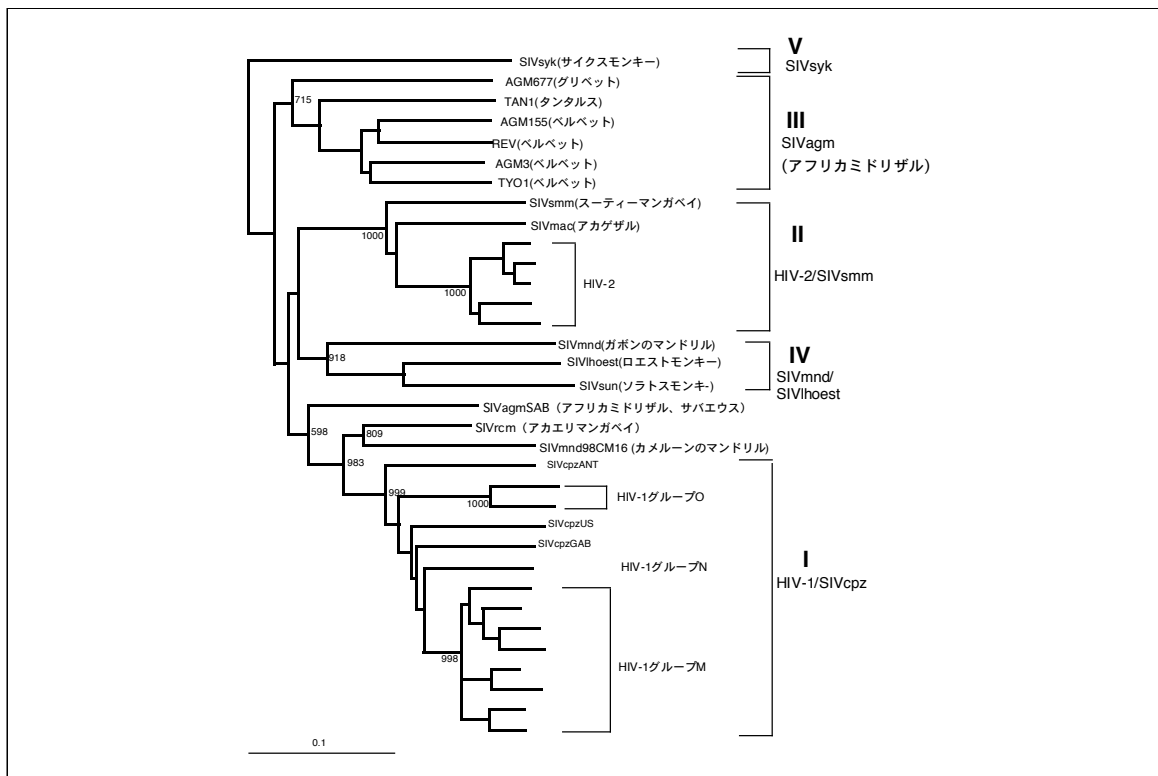
筆者本人による撮影

我々は、1988年に世界に先駆けてアフリカミドリザルのウイルス(SIVagm)の全ゲノム構造を明かにし、ヒトのエイズウイルスがアフリカミドリザルから直接きたものではないことをNature誌に発表した。また、翌年には、マンドリルのウイルス(SIVmnd)の全ゲノム構造を発表した。スライドは、DNA databaseに登録されているSIVagm全ゲノムの塩基配列情報の一部である。

Representative HIV/SIV strains and their sources

strains	sources
HIV-1	Human (<i>Homo sapiens</i>)
HIV-2	Human (<i>Homo sapiens</i>)
SIVmac	Rhesus monkey (<i>Macaca mulatta</i>)
SIVmne	Pig-tailed monkey (<i>Macaca nemestrina</i>)
SIVstm	Stump-tailed monkey (<i>Macaca arctoides</i>)
SIVcyn	Cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>)
SIVcpz	Chimpanzee (<i>Pan troglodytes</i>)
SIVmnd	Mandrill (<i>Mandrillus sphinx</i>)
SIVdrl	Drill (<i>Mandrillus leucophaeus</i>)
SIVsm	Sooty mangabey (<i>Cercocebus atys</i>)
SIVwcm	White-crowned mangabey (<i>Cercocebus torquatus lunulatus</i>)
SIVrem	Red-capped mangabey (<i>Cercocebus torquatus torquatus</i>)
SIVagm	African green monkey Vervet monkey (<i>Cercopithecus pygerythrus</i>) Grivet monkey (<i>Cercopithecus aethiops</i>) Tantalus monkey (<i>Cercopithecus tantalus</i>) Sabaeus monkey (<i>Cercopithecus sabaeus</i>)
SIVsyk	Sykes' monkey (<i>Cercopithecus mitis</i>)
SIVlhoest	L'hoest monkey (<i>Cercopithecus l'hoesti l'hoesti</i>)
SIVsun	Sun-tailed monkey (<i>Cercopithecus solatus</i>)

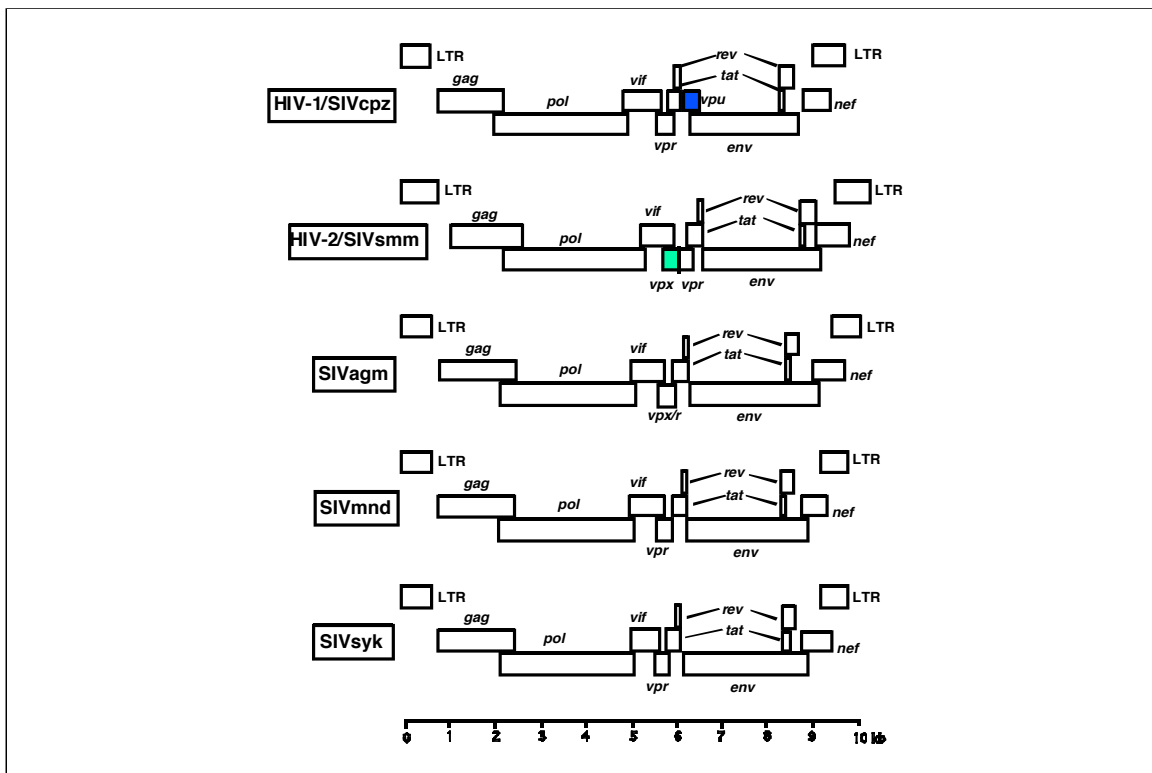
1980年代初めにHIVがエイズの原因ウイルスと同定されて以来、種々の霊長類から近縁なウイルス(SIV)が分離されてきた。白はヒト、オレンジはアジア産マカク属、黄色はチンパンジー、赤はドリル属、紫はマンガベ属、緑はセルコピテクス属から分離されたウイルス。現在も新種の関連ウイルス発見の報告が続いている。このうちオレンジ色で示したアジア産マカク属のサルから分離されたSIVmac等は、全て米国の霊長類センターで飼育されていたサルから分離されたものである。アジア産マカク属のサルでは自然感染例が全くないことからSIVmac等は飼育環境下で他のサル（恐らくアフリカ産のサル）から感染したものと考えられた。



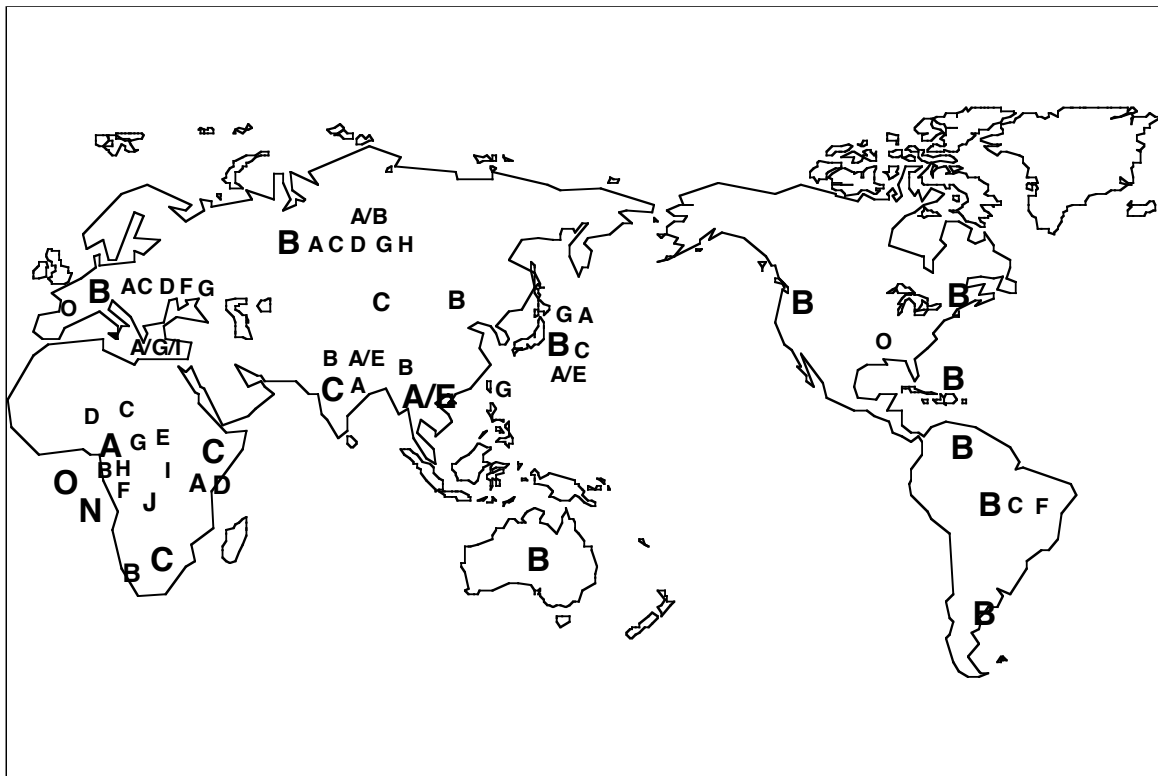
霊長類レンチウイルスの分子系統樹。pol遺伝子の一部（インテグラーゼ領域）の塩基配列に基づいて近隣結合法（neighbor-joining法）によって系統樹を作成した。これまでに解析された霊長類レンチウイルスは分子系統上5群に分類することができる。第1群はHIV-1とSIVcpzが属している。HIV-1はさらにグループM（majorの意）、グループO（outlayerの意）、グループN（non-M/non-O、newの意）の3つのグループに分けることができる。世界中で流行しているHIV-1はグループMである。一方、グループO、Nは中央アフリカに局限されている。第2群にはHIV-2、SIVsmmとSIVmacが属している。HIV-2はHIV-1に比べ病原性が弱く、その感染は西アフリカを中心とする限られた地域に見られ、日本ではまだ確認されていない。SIVsmmは西アフリカに棲息するスーティーマンガベイより分離されたSIVであり、地域によっては野生のスーティーマンガベイの20~30%がSIVsmmに自然感染している。アジアのアカゲザルでは自然感染例が全くないことから、米国の霊長類センターのアカゲザルより分離されたSIVmacは、SIVsmmが飼育下で種間感染したものと考えられる。第3群はアフリカ全土に広い棲息域を持つアフリカミドリザルを宿主とするSIVagmである。第4群には中央アフリカに棲息するマンドリルのSIVmnd、ロエストグエノンのSIVhoestおよびソラトモンキーのSIVsunが属し、第5群はケニアに棲息するサイクスモンキーのSIVsykである。分子系統樹を見ると霊長類レンチウイルス(HIV/SIV)の5群は過去のある時期に一斉に枝別れしていることが分かる。HIV-1とHIV-2は分子系統学的に異なっており、独自の進化をしてきたと考えられる。

霊長類レンチウイルスの分子系統学的な研究が進むと、その進化には明らかに2つの形態があることがわかってきた。宿主依存的な進化と種間感染を経た進化である。霊長類レンチウイルスの進化の研究が始まった当初は、HIVを除く霊長類レンチウイルスはすべて宿主依存的に進化してきたものと考えられていた。実際、宿主依存的に進化してきているウイルスもある。SIVagmはその代表的な例である。SIVagmの宿主であるアフリカミドリザルは西アフリカに棲息するサバエウスモンキー、中央アフリカに棲息するタンタルスモンキー、東アフリカに棲息するグリバットモンキー、東アフリカから南アフリカにわたって棲息するベルベットモンキーの4つの亜種に分類される。それぞれの亜種の棲息域はほとんど重なっておらず、それぞれ独自のSIVagmに感染している。このことからアフリカミドリザルが4つの亜種に別れる以前にSIVagmの祖先ウイルスが感染して、宿主の進化と共にSIVagmも進化してきたと考えられている。

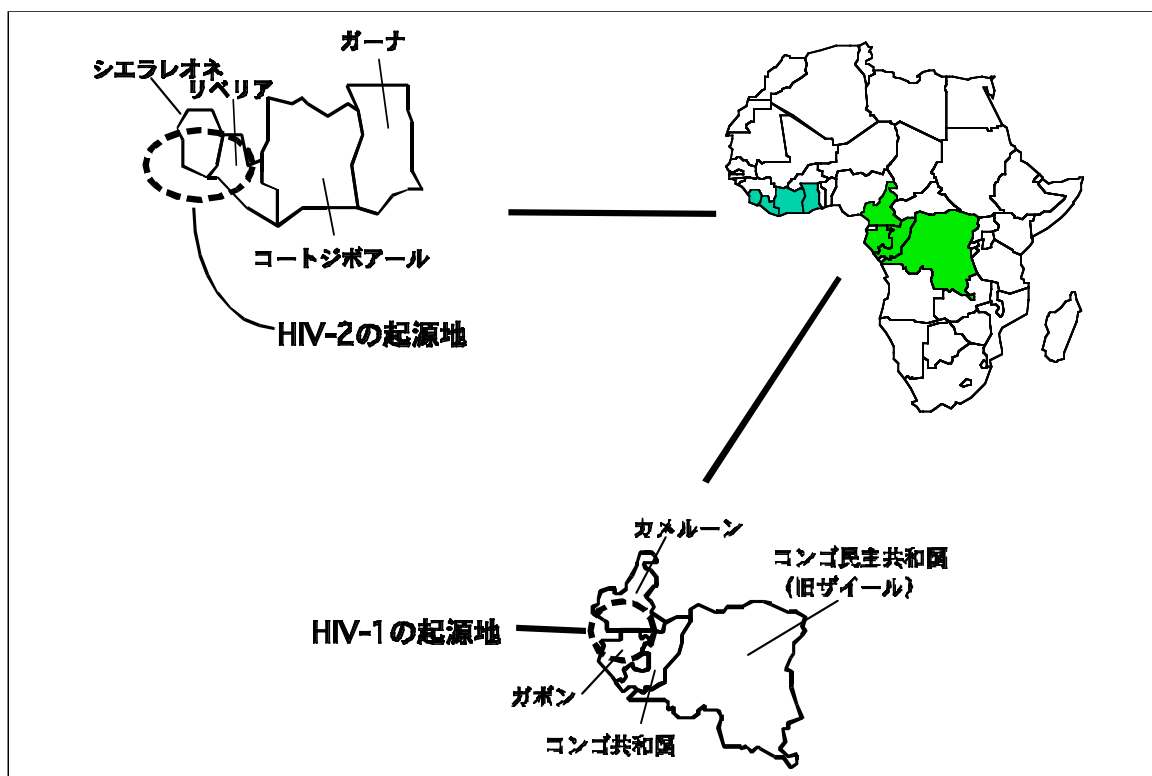
一方、霊長類レンチウイルスは種間感染を通して別の種に伝搬する進化様式によって中央アフリカの様々なサルを宿主にすることができた。しかし種間感染により新たな種に伝搬したウイルスは新たな宿主に病気を起こさせることもある。米国霊長類センターで飼育されていたアジア産のサル（アカゲザル、ブタオザル、ベニガオザル）がスーティーマンガベイを自然宿主とするSIVsmmに感染した場合も結果としてエイズを発症した。また、アフリカに棲息する野生の霊長類も縄張り争いや餌となる他の霊長類を捕食する際にウイルスの種間感染が起こっていることが推測されている。実際、西アフリカのパタスモンキー、タンザニアのキロヒヒ、南アフリカのチャクマバブーンがSIVagmに感染していることがウイルスの分子系統解析によって明らかになった。ただこれらのサルは種間感染によりウイルスに感染したにもかかわらず、エイズの発症はみられていない。



霊長類レンチウイルス5群のゲノム構造を示している。霊長類レンチウイルスは約10kbpの+鎖RNAをゲノムとして持ち、基本的な構造は互いに類似している。しかし、アクセサリ遺伝子である *vpu*, *vpx* の有無が異なっている。HIV-1とSIVcpzのゲノムはアクセサリ遺伝子に *vpu* 遺伝子をもっており（図中青で示した）、これは他の霊長類レンチウイルスにはない第1群のウイルスの特徴となっている。またHIV-2/SIVsmm群の特徴としてアクセサリ遺伝子に *vpx* 遺伝子を持っている（図中緑で示した）。HIV-1とHIV-2は、ゲノム構造上も異なっており、この2つのウイルスは独立にヒトにはいつてきたと考えられる。



種々のHIV-1のグループおよびサブタイプの世界分布を示す。中央アフリカからは、全てのグループおよびサブタイプが分離されている。HIV-1は前述したようにグループM、N、Oの3つのグループがある。最も大きなグループMは、現在AからJないしKまでの10以上のサブタイプに分類されている。特筆すべきなのは、アフリカ中央部にはHIV-1のすべてのグループとほとんどすべてのサブタイプが存在していることである。



HIV-1は中央アフリカをHIV-2は西アフリカを起源地としている。進化論には発生中心地に、より多くの変異が蓄積するという「遺伝子中心説」がある。この説にHIV-1の場合を当てはめて考えると、その起源地は中央アフリカにあるといえる。HIV-1は、同じ第1群に属し分子系統学的にHIV-1に非常に近縁なSIVcpzの存在からチンパンジー由来と考えられている。SIVcpzは、まだ数例しか報告されていないが、自然宿主であるチンパンジーにエイズを起こさず、分子系統樹からHIVが分岐する以前からSIVcpzがチンパンジーに存在していたと考えられる。また、カメルーンやガボンなどの中央アフリカはチンパンジーの棲息域であり、ここではチンパンジーも含めた種々のサルを食する習慣があり、捕獲する際にヒトがチンパンジーと物理的に接触する機会がある。これらのことからHIV-1がチンパンジー由来であることが支持される。

HIV-1が中央アフリカをその起源地とするのに対し、HIV-2の起源地は西アフリカと考えられている。HIV-2にもAからFまで6つのサブタイプがあり、すべてのサブタイプが西アフリカより分離されている。HIV-2と同じ第2群に属するSIVsmmも西アフリカに棲息するスーティーマンガベイより分離されたウイルスである。SIVsmmはスーティーマンガベイにエイズを起こさず、野生のスーティーマンガベイの20%以上がこのウイルスに感染しているという報告もある。また西アフリカにおいてもサルを飼育したり食する習慣があり、サルとヒトが接触する機会が多い。以上のことからHIV-2はスーティーマンガベイ由来であることが強く示唆されている。

Hybrid Origin of SIV in Chimpanzees

Elizabeth Bailly,¹ Fang Gao,^{2,3} Frederic Bibollet-Ruche,³
Valérie Courgnaud,⁴ Martina Peeters,⁵ Preston A. Marx,⁶
Beatrice M. Hahn,⁷ Paul M. Sharp^{1*}

The ancestry of SIV-1 (human immunodeficiency virus-1) has been traced to SIVcpz (simian immunodeficiency virus) infecting chimpanzees (*Pan troglodytes*) in west central Africa (1), but the origin of SIVcpz itself remains unknown. Species-specific strains of SIV have been identified in more than 20 species of African primates (2), but all, except SIVcpz, infect monkeys. Thus, we present evidence that SIVcpz arose through successive cross-species transmission and recombination events of SIVs infecting monkeys in which chimpanzee pre-

The known strains of SIV cluster into six distinct major lineages (3), whose order of divergence has been difficult to discern. SIVcpz forms a deep branch within the primate lentivirus tree and could reflect an ancient infection. However, SIVcpz has only been found in central (*P. t. troglodytes*) and eastern (*P. t. schweinfurthii*) subspecies (4–6), whereas

from these eight, and we compared the likelihood of the three possible (unrooted) topologies, asking which was the best topology and whether the other topologies could be rejected statistically. By restricting the individual analyses to five lineages at one time, we aimed to identify at least a subset of noncontroversial lineages that did not produce conflicting topologies for different regions.

Only 11 of the 70 lineages yielded the maximum likelihood topology for all five regions (table S1), indicative of the difficulty in resolving the basal divergence among SIV lineages. None of the 25 lineages including SIVcpz were among these 11. However, in many cases, the likelihood for the best topology was not significantly greater than that of an alternative. SIVcpz was the only lineage that gave rise to significant discordance among best topologies for different regions in

discordant lineages (unrooted). Thus, among the eight lineages analyzed, SIVcpz was the most clearly noncontroversial.

Diversity plots across concatenation Gag, Pol, and Env sequences identified one clear breakpoint in SIVcpz between Pol and Env (Fig. 1A). In phylogenetic analysis, SIVcpz clustered closely with SIVsmm in Pol, but closely with SIVcpz in Env, whereas other lineages of the topologies did not differ significantly (Fig. 1B). This is consistent with a wave across range of SIVcpz by recombination between zoonoses of SIVs infecting red-tailed monkeys and genus unspecified monkeys, the range of which overlap with *P. t. troglodytes* in west central Africa. Because chimpanzees are known to feed on other monkey species, the simplest explanation appears to be that both SIVsmm and SIVcpz have been acquired by chimpanzees and recombined in that host. The other SIV-infected subspecies, *P. t. schweinfurthii*, is thought to have arisen recently due to eastward expansion from *P. t. troglodytes* (7); whether they were already infected by SIVcpz, or whether the virus followed later, is unclear.

The finding of a hybrid origin of SIV in chimpanzees has important implications. First, it provides evidence that, in addition to humans,

既に霊長類レンチウイルスに感染している個体が種間感染によって別のウイルスに重感染するとそれらのウイルス間で遺伝子組換えが起こることがある。HIV-1ではサブタイプAとサブタイプG間などの相同性の高いものだけではなく、グループMとグループO間の比較的相同性の低いウイルス間での組換え体も確認されている。データベース上では登録されたHIV-1の約10%が組換えウイルスであることが示され、自然界でHIV-1は高頻度で組換え（特にグループM内での組換え）が起こっていることが明らかになってきた。このことから逆転写酵素の複製エラーによる変異の蓄積のみならず、遺伝子組換えもHIV-1の多様性形成に寄与していると言える。

SIVに関しても組換え体の報告がある。西アフリカに棲息するアフリカミドリザルのサバエウス亜種のSIVであるSIVagmSABのゲノムは、他のSIVagmとグループを形成する領域とHIV-2/SIVsmmとグループを形成する領域から成り立っており、このウイルスがSIVagmとSIVsmmの組換え体であることが示されている。また最近ではred-capped mangabeyのSIVrcmやカメルーンのSIVmndが組換え体であることが示唆された。これらSIVrcm、カメルーンのSIVmndはいずれも修飾遺伝子はHIV-2/SIVsmm特有のvpx/vpr構造をとっているにもかかわらずpol遺伝子の一部は比較的HIV-1/SIVcpzに近い系統関係を示した。これらのウイルスはHIV-1とHIV-2の祖先ウイルスと考えられているSIVcpzとSIVsmmのおおもとの起源に対して新たな知見を与えるものである。

さて、このような状況の中で、HIV-1の起原と考えられているSIVcpz（チンパンジー由来のウイルス）が、実は由来の大きく異なるウイルスの組換え体であったという報告が2003年6月、Science誌に発表された。

members of a third, common subgroup (P), several appear not to be related. This classification may likely represent HIV recombination subsequent to the split between subgroups.

SIV phylogeny is complicated by a number of viruses that occupy different positions in the evolutionary tree dependent on the region of genome analyzed, indicative of recombination events among viruses from different major lineages. Two recently characterized viruses, SIVcm (4), from red-capped mangabey (*Cercopithecus lomamiensis*), and SIVgsn (5), from greater spot-nosed monkey (*Cercopithecus nictitans*), are most closely related to SIVcpz, but only in certain genome regions, and so both have been interpreted as recombinant viruses (6, 7). However, these viruses do not seem to overlap, and it is possible that SIVcpz, rather than SIVcm or SIVgsn, is the recombinant.

To investigate this, we have conducted extensive phylogenetic analyses on different subsets of SIV strains, comparing the topologies among four regions of the genome (gag, pol, RT, and Env). Strong discordance among the topologies from different regions would be evidence of recombination. Representatives of eight lineages of SIV for which full-length sequences are available were analyzed: six are previously defined, approximately equidistant lineages (1, 6) and two putatively recombined lineages (SIVcm and SIVgsn). We examined all 70 possible combinations of four lineages ("tetrad") selected

more than half of the tetrad in which it was included. Exclusion of SIVcpz yielded evidence of significant discordance in only 3 of the 33 different tetrads. In contrast, with exclusion of either SIVcm or SIVgsn, 15 or 16

similar tetrad species acquired SIV by cross-species transmission under natural conditions. Second, the statistical inclusion of two chimpanzee subgroups (7) indicates substantial secondary spread of the central lineage. Third, the recombinant chimpanzee virus was capable of spreading to humans (7). It will be important to examine whether chimpanzee production via cross-species host to other SIV acquisitions and whether the resulting chimpanzee-acquired SIVs are more likely to infect humans.

- References and Notes**
1. Guo et al., *Science* **297**, 436 (2002).
 2. K. M. O'Brien, L. W. Davis, G. M. De Gooijer, R. M. Sills, *Science* **297**, 807 (2002).
 3. M. Desjardins et al., *Science* **298**, 1616 (2002).
 4. R. E. Swan et al., *J. Virol.* **75**, 12214 (2001).
 5. V. C. Emmons et al., *J. Virol.* **76**, 8176 (2002).
 6. Materials and Methods are available as supplemental online material on Science Online.
 7. T. J. C. Cook, *Nature* **415**, 860 (2002).

Supporting Online Material
www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5621/1713
DC1
Materials and Methods
Table 1
References

University of Nottingham, Nottingham, NG2 2GU, UK; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294, USA; State University, Durham, NC 27705, USA; University of Montpellier 1, 34293 Montpellier cedex 5, France; Glaxo-Wellcome/Primate Research Center, Chesham, UK W14 8JL, USA.
*To whom correspondence should be addressed; E-mail: paul.fisher@nottingham.ac.uk

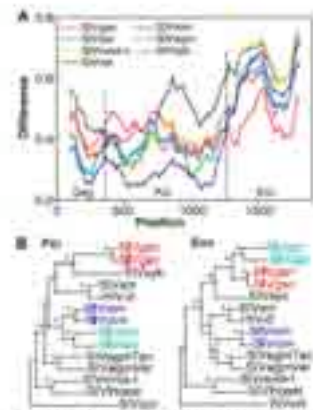


Fig. 1. (A) Divergence plot comparing SIVcpz (green line) to seven other SIV lineages across circumscribed gag, pol, and Env protein sequence alignments. **(B)** Maximum likelihood phylogenetic trees of primate lentiviruses. gag-pol and Env sequences. Internal branches marked with + and * indicate support levels of at least 75% and 50% of bootstrap replicates, respectively (6).

すなわち、SIVcpzのゲノム上流半分はSIVrcm (red-capped mangabey由来) に近縁であり、下流半分はSIVgsn (greater spot-nosed monkey由来) に近縁であることから、SIVcpzはこれら2つの由来の異なるウイルスの組み換え体であるというものである。これは、SIVgsnが、新しく分離・解析されることによって明らかとなったのである。

このように種々の霊長類レンチウイルスの分子系統解析が進むにつれ、その起源と進化の形態は、より複雑なものであることが明らかになってきた。霊長類レンチウイルスの群も、現在までに6~7群に増えており、その分岐時期についても、研究が始まった当初150~200年前であると推測されていたが、霊長類の種分化の要因なども加えられ、現在では数十万年から数百万年前と推測する説まである。

以上述べてきたように、HIVはアフリカのサル由来のSIVがヒトに種間感染したものと考えられる。SIVはその自然宿主とは共生関係を築いているのにも関わらず、他の霊長類に感染すると新しい宿主との折り合いが悪くなり病原性を示すことがある。HIV-1はチンパンジー由来のSIVcpzが、HIV-2はスーティーマンガベイ由来のSIVsmmがヒトに感染した結果それぞれエイズの原因ウイルスとなったと考えられる。アフリカに棲息する様々なサル種はSIVに自然感染しており、野生のサル間でも種間感染が起こり、時には異なるウイルス間で遺伝子組み換えを起こして進化してきた。従って、霊長類レンチウイルスは速い進化速度と遺伝子組換えで多様性を獲得し、種間感染を通して宿主の範囲を広げてきたといえる。このようにHIVを霊長類レンチウイルスの一亜群とみなし、HIVとSIVの進化系統を明らかにさせることは将来のHIVの姿を予測し、これからのエイズ対策に新たな知見を提供するであろう。

霊長類レンチウイルスの系統関係は、宿主の系統関係よりも地理的な関係を強く反映しており、アフリカにおいて複数回の種間感染を起こしている。また、明らかに由来の異なるモザイク状の遺伝子構造を示すウイルスが複数存在する。

霊長類レンチウイルスは、アフリカにおいて種間感染と重感染によるゲノムの組換えを行いながら複雑なゲノム構造を進化させてきたと考えられる。

ウイルスの分子系統解析から、HIV-1はチンパンジー由来、HIV-2はスーティマンガベール由来とする説が現在最も有力である。