

Primates and Human Diseases with Endogenous Retroviruses

Heui-Soo Kim

Division of Biological Sciences, Pusan National University
<http://mpl.biology.or.kr>

정신분열병은 사고의 장애를 주축으로 감정, 지각, 및 행동면에서 증상을 나타내는 질환으로 그 병인을 밝히기 위한 연구가 여러 분야에서 행하여져 왔으나 일관된 결론을 얻지 못하고 있다. 이 병의 원인을 밝히기 위한 연구로는 유전학, 신경생화학 및 신경해부학적 방법 등이 도입되고 있으며, 이중 신경생화학적 가설의 하나인 도파민가설이 주목받아 왔다. 도파민가설은 도파민 수용체의 차단에 의하여 효과를 나타내는 항정신병약의 작용기전을 근거로 제시되었으며, 중변연계의 도파민 과잉이 환청, 망상 등의 양성증상을 유발하고, 중피질계의 도파민 감소가 연상의 이완, 사회적 철퇴 등의 음성증상과 관련이 있다. 음성증상에 대한 치료는 또한 세로토닌과도 관련 있는 것으로 나타나, 세로토닌의 작용이 정신분열병의 발병과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 그 이후, 도파민에 비하여 세로토닌의 작용이 증가되어 있는 경우 음성증상이 나타나며, 세로토닌에 비하여 도파민 작용이 증가되는 경우에는 양성증상이 유발된다는 도파민-세로토닌 가설이 만들어졌으며, 도파민-세로토닌 균형의 장애가 정신분열병의 원인에 중요한 요인인 것으로 인식되었다.

최근, 분자생물학적인 기법이 발전되면서 DNA의 염기서열을 근거로 한 질환과의 관계를 추적하는 연구방법 등이 도입되고 있는데, 연관연구 (linkage study)와 관련연구 (association study)가 대표적이다. 그러나, 이러한 방법에 의한 정신분열병의 연구결과는 다양하며, 일관성을 나타내지 못하고 있는 실정이다. 즉, 인간의 염색체 1, 2q, 3p, 4p, 4q, 5p, 6p, 6q, 7, 8p, 9, 10p, 10q, 11p, 13q, 16p, 18p, 21q, 22q, Xp, Xq전반에 걸쳐 정신분열병의 후보 유전자가 있는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 다유전성 (polygenic)질환인 정신분열병의 경우에는 레트로바이러스가설 (Crow, 1984)로서 설명이 가능할 것이다. 레트로바이러스가설이란 레트로바이러스가 게놈 내에 자유형태로 삽입, 이동으로 말미암아 정신분열병이 발생한다는 가설로써, 이들은 다음세대로 전달되어 유전이 가능하다. 레트로바이러스의 빈번한 이동에 의한 insertional mutagenesis에 의한 세포내 다양한 정신분열병 관련 유전자의 발현 혹은 구조적 변화로써 정신분열병과 같은 복합적인 질병증후군의 발생이 가능할 것이다.

레트로바이러스는 RNA바이러스에 속한다. 이는 동물뿐만 아니라 사람에게 있어서

도 HIV, HTLV-I (사람T세포 백혈병 바이러스)등, 면역부전이나 종양을 일으키는 바이러스로서 알려져 있다. 또한 이 바이러스의 독특한 특징은 유전자 내에 역전사 효소를 암호화하는 유전자를 가지고 있어, 스스로 바이러스의 RNA유전자를 DNA로 역전사 시켜 숙주의 염색체 내부로 들어가게 된다. 숙주의 내부 염색체에 접합된 DNA는 바이러스의 단백질 합성을 시작한다 (그림 1). 레트로바이러스들은 DNA바이러스에 비해 더 많은 유전물질을 수용할 수 있고, 다양한 생물 종의 여러 세포에 침입할 수 있다. 바이러스 유전자의 기본 구조는 promoter인 long terminal repeat (LTR), core 단백질을 암호화하는 gag, 역전사 효소를 암호화하는 pol, 외피 단백질을 암호화하는 env가 있어, LTR-gag-pol-env-LTR의 배열을 하고 있다 (그림 2, 3).

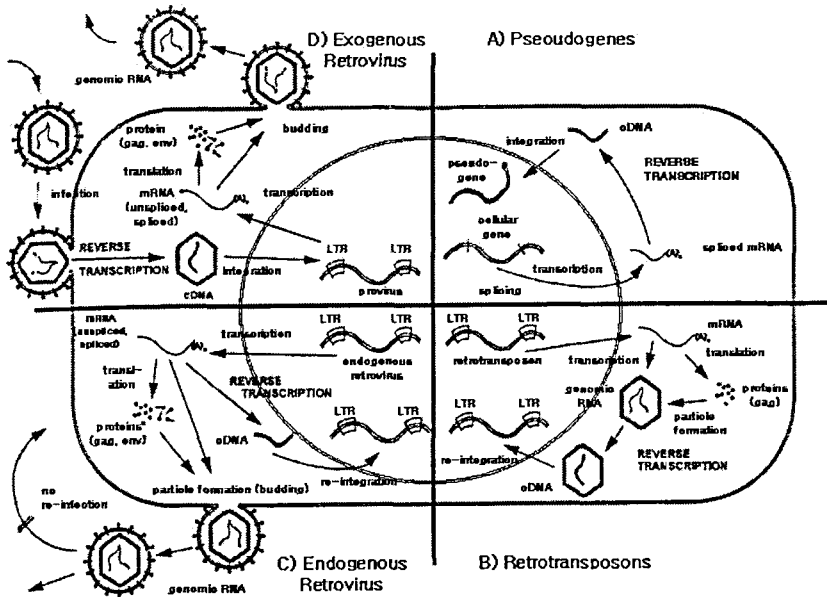


그림 1. 레트로바이러스의 생활사

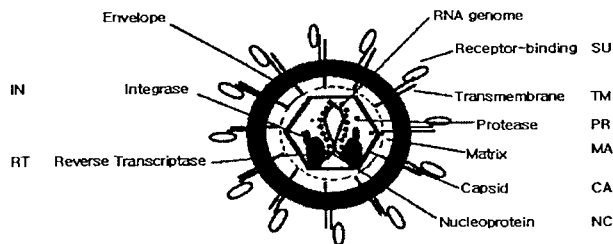


그림 2. 비리온의 구조

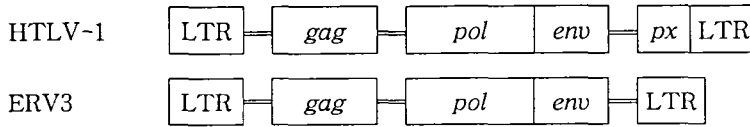


그림 3. HTLV-I과 ERV3 (HERV-R)의 유전자 구조

내생 레트로바이러스 (endogenous retrovirus; ERV) 라는 것은 HIV나 HTLV-I 등의 감염성 레트로바이러스와 같은 기본 구조를 가지고 있지만, 생식세포 염색체 내에 이미 들어가 있어 정상적으로 멘델 법칙에 따라서 유전한다. 이러한 ERV는 provirus DNA의 형태로서 닭, 쥐, 소, 말, 원숭이 등의 거의 모든 동물에 존재하고 있다. 인간의 게놈상에는 다수의 ERV가 존재하고 있으며 약 1%를 점유하고 있다. 그러므로 ERV는 세포 내 유전자에 대하여 돌연변이원으로서 관련되어져 있어 자가면역질환, 종양, 그리고 정신분열병 등의 다양한 질병의 원인이 되고 있다. 인간의 많은 ERV는 이미 그 genome상에 중지 코돈, 결실, frame shift등의 돌연변이가 일어나 있기 때문에 바이러스 입자를 발현하는 가능성은 없고 화석화 한 유전자라고 생각되어져 왔지만, 최근의 연구에서는 몇 개의 ERV가 발현되고 있는 것으로 확인되었다. 예를 들면, HERV-E의 env영역에는 긴 open reading frame를 가지고 있어, mRNA가 태반 등에 있어 강하게 발현하고 있는 것이 탐지되었으며, HERV-R의 경우에는 면역염색이나 Western blot분석으로 env단백질이 태반 등에 검출되고 있는 것으로 밝혀졌다. 어느 종의 배양세포에서는 염증성 싸이토카인, 호르몬 또는 세포분화의존성에 발현이 증강 또는 억제되는 ERV가 존재하는 것도 밝혀졌다. ERV중의 하나인 HERV-K를 강하게 발현하는 기형 암세포주에서는 그 바이러스의 단백질의 일부뿐만 아니라 바이러스의 입자의 형태도 관찰되었다.

HERV의 최초의 클로닝은 MLV관련의 아프리카 초록원숭이의 ERV probe를 이용하여 genome library의 스크리닝에 의하여 행하여졌다. 그 이후 많은 HERV elements가 탐지되었는데, 그들의 대부분은 class I과 II로 분류되어졌다 (표 1). HERV family에서 사용되는 용어는 PBS (primer binding site)에 상보적인 tRNA에 기인한다. 그들 각각에 대하여 아미노산 이름의 한 글자에 의하여 HERV-K, HERV-H, HERV-R, HERV-W, HERV-F등으로 구분된다. HERV family의 모두는 영장류에서 동정된 family들과 동질성을 갖는데, 이들은 고등영장류 (hominoid primates)와 구세계원숭이(Old World monkeys)가 분기하기 전, 약 3천만년 전에 영장류의 게놈상에 들어가 존재하여 있었기 때문이다. 그들은 최근에도 게놈상에서 종종 그 영역을 확장해 나가고 있다 (Kim 등, 1999a, c).

Southern blot과 PCR분석에 의하면 HERV-K, HERV-W, HERV-F, 그리고 S71는 모두 고등영장류와 구세계원숭이에서 탐지되고, 신세계원숭이에서는 탐지되지 않았고, HERV-R, HERV-H, HC2는 신세계원숭이에도 탐지되었으며, ERV9은

표 1. 인간 내생 레트로바이러스

Family	LTRid	Structure	Copy no.	Reference
Class I				
Group 1				
HERV H	(90-98.4%)	full, $\Delta(pol, env)$	100 (900)	Mager and Freeman 1987; Hirose <i>et al.</i> 1993
HERV-F1	(88-92%)	$\Delta(pol, \Delta(env))$?	GenBank Z83745, AC002416
HERV-F2(XA34)	(91-93%)	$\Delta(pol, \Delta(env))$	~16	Widgren <i>et al.</i> 1996, GenBank AC000378, GenBank AC002310
Group 2				
ERV9-R(tcg)	(96.6%)	full	~40	LaMantia <i>et al.</i> 1991, GenBank Z84475
ERV9-R(aoc)	(95%)	$\Delta(gag, pol)$?	GenBank Z98754
HERV-W	(95%)	full	25-50	Blond <i>et al.</i> 1999, GenBank AC000064
ERV9-P	(90%)	full	?	GenBank AC005253
HuRRS-P	(89%)	$\Delta(env)$	10-20	Kroger and Horak 1987, GenBank AC002069
Group 3				
HERV-E	(88-95.6%)	full, $\Delta(env, LTR)$	30-50 (30-50)	Repaske <i>et al.</i> , 1985, Samuelsson <i>et al.</i> 1990
HERV-R(ERV3)	(90%)	full	~10	O'Connell <i>et al.</i> 1984, Kjellman <i>et al.</i> 1995
RRHERV-I	(87-93%)	$\Delta(pol)$, full	~20	Kannan <i>et al.</i> 1991 GenBank AC004381, GenBank AC005023
Group 4				
S71 and related	(95%)	$\Delta(env)$	15-20	Leib-Mosch <i>et al.</i> 1986
Group 5				
HERV-I	(90%)	full	25-50	Maeda 1990
ERV-FTD		(pol)	~4	Seifart <i>et al.</i> 1995
Group 6				
ERV-FRD		(pol)	~4	Seifart <i>et al.</i> 1995
Group 7				
		(pol)	?	Hemiou <i>et al.</i> 1998, GenBank Z78021, GenBank AL008706
Class II				
HERV-K/HTDV	(96-99.8%)	full	50	Ono <i>et al.</i> 1986
HERV-K(T47D)	(91%)	full	15-20	Seifart <i>et al.</i> 1998
HERV-K(HML-6)	(90%)	full	30-40	Medstrand <i>et al.</i> 1997
HERV-K(C4)	(93%)	$\Delta(gag, pro)$	30-50	Dangel <i>et al.</i> 1994
HERV-K70A(HML-3)		?	~25	Medstrand <i>et al.</i> 1993, Simpson <i>et al.</i> 1996
Class III				
HERV-L	(82%)	$\Delta(env)$	200	Cordonnier <i>et al.</i> 1995

* full = full-length, Δ = deletion, LTR id = identity between 5' - and 3' - LTR pairs.

우리 인간과, 침팬지, 고릴라에서만 탐지되었다 (그림 4). 흥미 있는 것은 HERV-K LTR elements는 오직 인간에게서만 존재하고 있는 것들이 있어, 이들은 인간의 자가면역질환 등에 관련되어 있는 것으로 보고되었다 (Seidl 등, 1999).

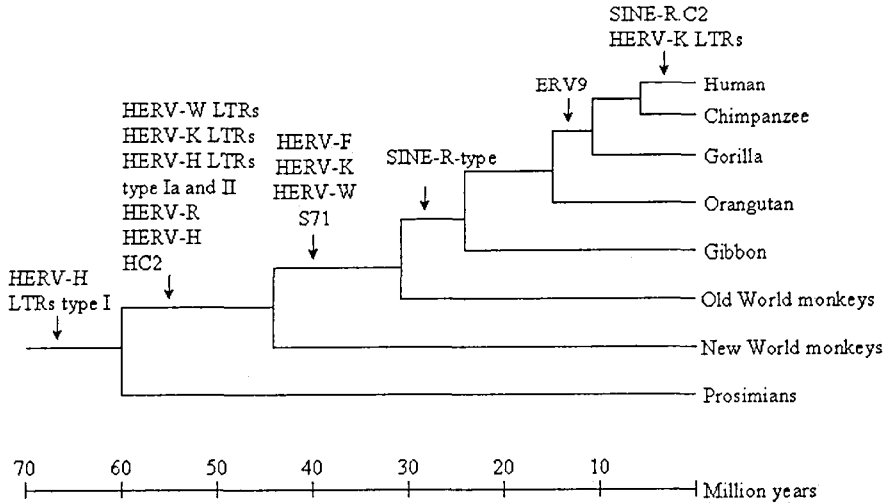


그림 4. 영장류에 있어 내생 레트로바이러스의 삽입연도 추정

인간질환 중의 하나인 정신분열병에 대하여 그 유전자가 있는 후보영역을 찾으려고 많은 유전 및 분자생물학적 연구가 이루어져 왔으나 그 결과들은 너무도 다양하다. 인간의 염색체 전역에서 후보영역으로 제시되어 그 실마리를 못 풀고 있는 상황이다. 하나의 유일한 제안이 있었는데, 이는 정신분열병이 레트로바이러스 또는 레트로포존과 관련되어 있다는 가설이다 (Crow, 1984). 이는 옥스포드 대학 원포드병원 정신과 Timothy J Crow교수가 제안 한 것으로서, 영장류의 진화과정에서 유일하게 인간에게만 있는 레트로바이러스 패밀리가 정신분열병에 깊이 관여하고 있다는 것이다. 염색체의 구조적 분석연구에 의하면 인간의 성염색체 Xq21.3/Yp11.2 영역이 약 500만년 전 침팬지와 인간이 분기된 이후에 인간의 계놈에만 삽입되어 진화하여 왔고, 유전적 연관성의 분석연구에서도 이 영역이 정신분열병의 유전자가 위치하여 있는 것으로서 긍정적인 결과가 나와 있는 상태이다 (Laval 등, 1998). 내생 레트로바이러스의 LTR (long terminal repeat) 엘리먼트는 계놈상에서 끊임없이 증폭하여 자유롭게 움직임으로서 염색체의 구조를 변화시킬 수 있다. 이들은 프로모터와 전사조절 부위를 가지고 있어, 계놈상에 있는 인접 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있다. 또한 splicing site의 제공과 ORF내 삽입에 의한 유전자의 염기배열을 변화시켜 유전자의 발현 패턴에 큰 영향을 미칠 수 있다.

HERV-K10 LTR을 probe로서 사용하여, SINE-R11, 14, 19 레트로포존이 colony blot hybridization법에 의하여 탐지되었다. 그들 구조의 비교분석에서 큰 차이는 SINE-R이 HERV-K LTR프로모터 영역의 367 bp염기배열이 결실되어 있다는 것이다 (그림 5). 그 외 모든 영역은 높은 염기배열의 유사성을 가지고 있어 레트로포존은 레트로바이러스의 LTR엘리먼트로부터 유래하였음을 알 수 있다. 이들 레트로포존은 점진세 (Oligocene)에서 구세계원숭이와 분기된 후 고등영장류의 계통상에 탐지되고 있다 (Kim등, 1999a, b). SINE-R.C2는 인간의 염색체 6번의 단완에 있는 MHC내 C2유전자의 세번째 인트론에 위치하고 있는데, 인간에게만 유일하게 존재한다. 이 레트로포존의 염기서열과 유사성이 높은 retroelement의 인간의 계통 내 삽입으로 인하여 후꾸야마형 근육 위축병이 유발되었다 (Kobayashi등, 1998). 따라서 이러한 retroelement는 인간의 질병에 깊이 연루되어 있다.

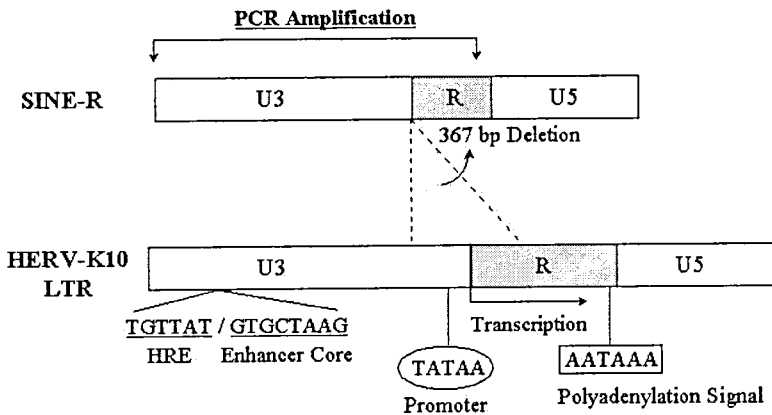


그림 5. SINE-R 레트로포존과 HERV-K10 LTR 엘리먼트의 구조 비교

침판지, 고릴라, 오랑우탕 등의 거대 유인원에는 존재하지 않고 유일하게 인간에게만 존재하는 retroelement는 인간의 다양한 질병을 유도하고 있다. 인간 염색체 Xq21.3영역은 인간만이 가지고 있는 유일한 영역으로서 유전적 연관성의 분석연구에서 정신분열병과 관련 있는 것으로 나타났다. 따라서 이 영역에서 만들어진 YAC clone을 이용하여 두개의 레트로포존 (HS307, HS408)이 탐지되었다. 이들 중 HS307은 SINE-R.C2와 가까운 유연관계에 있음을 나타내었다 (Kim등, 1999a). 흥미 있는 것은 신경정신분열병 환자의 뇌로부터 만들어진 cDNA의 library에서 탐지된 한 clone의 염기배열이 약 90%로 레트로포존의 염기배열과 유사성이 있으며, 분자계통분류학적으로 레트로포존의 패밀리로서 분류되어졌다 (그림 6).

인간 내생 레트로바이러스의 LTR엘리먼트는 그들의 양말단에 있는 LTR엘리먼트의 조합으로 단독의 LTR을 만들어 내는데 (그림 7), 이 단독 LTR은 고등영장류

와의 비교연구로 분류해 낼 수 있다. Medstrand와 Mager (1998)는 인간에게만 유일하게 있는 단독 LTR (AC002350, AC002400, AC002508등)을 PCR과 분자계통분류법으로 분석연구 하였으며, 인간 염색체 Xq26의 위치에서 또한 단독 HERV-K LTR이 탐지되었다 (Kim등, 2000). 이 단독 LTR은 세포 내 게놈상에서 인접한 유전자의 구조를 변경시키며, 전사조절에도 영향을 주어 유전적 질병을 유발하기도 한다. 이러한 관점에서 인간의 X와 Y염색체상에 있는 HERV-K LTR을 22개 분리, 동정하여 이미 밝혀진 단독 LTR과 비교연구로, 염색체상에서의 LTR의 최근 증폭과 염색체간의 LTR의 전좌가 일어났음을 추론할 수 있었다 (Kim과 Crow, 1999a).

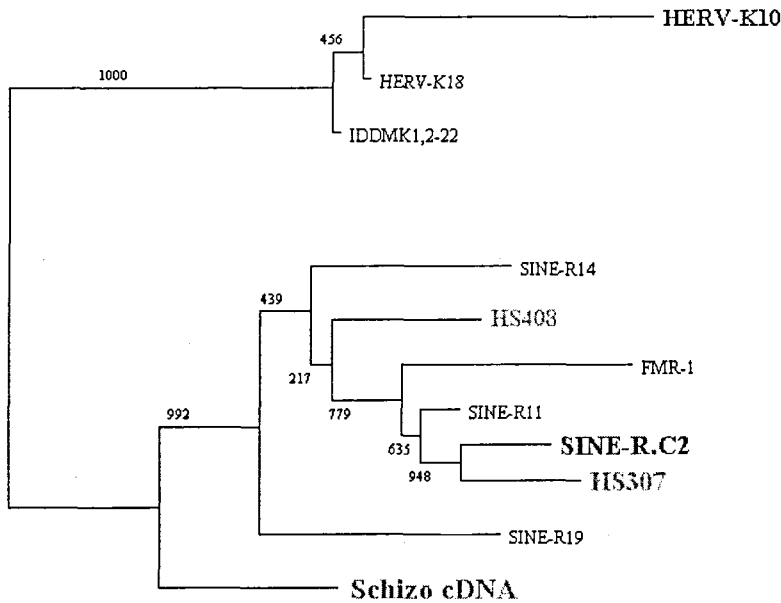


그림 6. 레트로포존의 분자계통분류도

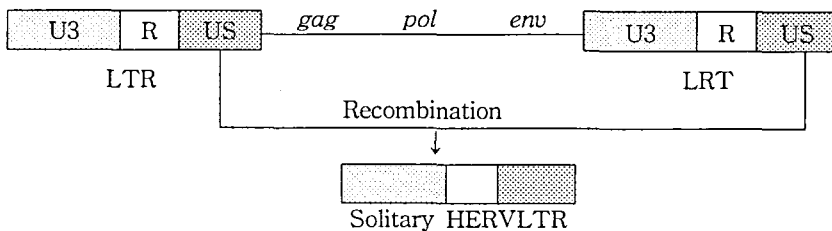


그림 7. 단독 HERV LTR의 생성 모식도

정신분열병과 관련되어 있고 인간에게서만 유일하게 있는 Xq21.3영역에서 두개의 레트로포존 (HS307과 HS408)이 동정되었고 (Kim등, 1999a), Y염색체상에서는 12개의 레트로포존이 탐지되었다 (Kim과 Crow, 1999b). 이들의 패밀리는 고등영장류 (침팬지, 고릴라, 오랑우탕, 김팔원숭이)에서만 높은 염기배열의 유사성으로서 탐지되었다 (Kim등, 1999b). HS307레트로포존은 SINE-R.C2와 가까운 유연관계로 나타났으며, 이와 비슷한 염기배열을 가진 높은 retroelement가 인간의 게놈 내 삽입으로 인하여 후꾸야마형 근육 위축병이 유발되었다. 이는 뉴런이동의 결핍으로 뇌 기형의 형성과 관련되어 있다 (Kobayashi 등, 1998).

자가면역질환으로 중추신경계를 공격하는 다발성경화증 (multiple sclerosis)환자의 혈청에서 레트로바이러스 (MSRV)가 탐지되었으며, 정신분열병 (schizophrenia) 환자에서 SZRV-1이라는 레트로바이러스가 분리되었다 (Deb-Rinker 등, 1999). 이들간의 염기배열은 95%유사성을 나타내었으며 모두 HERV-W의 패밀리에 속한다. 인간의 X염색체에서는 HERV-W의 패밀리에 속하는 3 clone이 동정되었으며 (Kim과 Crow, 1999c), 영장류에서 탐지된 HERV-W패밀리와와의 비교분석으로, 이들은 각각 독립적으로 진화하여 왔음을 시사하였다 (Kim등, 1999c).

최근 이러한 연구들은 레트로포존과 레트로바이러스가 인간의 질병에 깊이 관여하고 있음을 잘 반영해 주며, 특히 인간에게서만 유일하게 있는 레트로엘리먼트의 동정은 정신분열병의 병인을 찾는 데 한 몫을 다할 것이며, 나아가 인류의 행복에 크게 이바지 할 것이다.

인용문헌

- Crow, T. J. (1984) *Br. J. Psychiatry* 145, 243-253
- Deb-Rinker, P., Klempan, T. A., O'Reilly, R. L., Torrey, E. F. & Singh, S. M. (1999) *Genomics* 61, 133-144.
- Kim, H.-S., Wadekar, R. V., Takenaka, O., Winstanley, C., et al. (1999a) *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* 88, 560-566.
- Kim, H.-S., Takenaka, O. & Crow, T. J. (1999b) *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15, 299-302.
- Kim, H.-S., Takenaka, O. & Crow, T. J. (1999c) *J. Gen. Virol.* 80, 2613-2619.
- Kim, H.-S. & Crow, T. J. (1999a) *Genes Genet. Syst.* 74, 267-270.
- Kim, H.-S. & Crow, T. J. (1999b) *Zool. Sci.* 16, 963-970.
- Kim, H.-S. & Crow, T. J. (1999c) *Arch. Virol.* 144, 2403-2413.
- Kim, H.-S. & Crow, T. J. (1999d) *Genes Genet. Syst.* 74, 129-134.
- Kim, H.-S., Choi, J.-Y., Lee, W.-H., Jang, K.-L. et al. (2000) *J. Life Sci.* 10, 32-36.
- Kobayashi, K., Nakahori, Y., Miyake, M., Matsumura, K. et al (1998) *Nature*

394, 388-392.

Laval, S. H., Dann, J. C., Butler, R. J., Loftus, J. et al. (1998) *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* 81, 420-427.

Medstrand, P. & Mager, D. L.(1998) *J. Virol.* 72, 9782-9787.

Seidl, C., Donner, H., Petershofen, E., Usadel, K. H., et al. (1999) *Hum. Immunol.* 60, 63-68.