

내인성 레트로바이러스의 발현과 질병

이재영

목포대학교 자연과학대학 생물학과, 기초과학연구소

레트로바이러스(Retrovirus; RV)의 독특한 특징 중 하나는 프로바이러스의 상태로 숙주세포의 염색체에 삽입되어 숙주세포 유전자의 일부분으로서 다른 숙주세포 유전자들과 함께 다음 세대로 유전된다는 것이다. 이러한 독특한 형태의 RV를 내인성 RV (endogenous RV; ERV)라고 하는데, 여러 종류의 내·외적신호에 의해 그 자신의 유전자뿐만 아니라 인근 숙주유전자의 발현에 변화가 일어난다. 사람과 쥐에서는 각각 HERV (Human ERV)와 MuERV (Murine ERV)가 세포 속에 존재하여 이들의 발현 변화가 숙주 생물체에 주로 해롭게 작용하여 질병을 일으키게 된다. 이들 ERV는 생체분자, 세포물질들이 관여하는 기작을 통해 암과 자가면역 반응과 같은 질병을 일으키는데, 이에 수반하여 많은 병리생리적 변화를 가져온다. HERV와 관련된 질병을 앓고 있는 환자들을 위해서는 이러한 질병을 이해하고, 이를 바탕으로 치료요법을 개발하기 위해 여러 단계의 대책들이 고려되어야 한다.

Key words □ burns, differential expression, endogenous retrovirus, LTR, U3 promoter

ERV의 기원과 특징

RV의 복제에는 몇 가지 특징이 있다. 첫째, RNA 유전체가 바이러스의 역전사효소를 통해 이중가닥의 DNA (dsDNA) 사본으로 역전사된다. 둘째, 바이러스의 삽입효소에 의해 이 dsDNA는 숙주세포의 유전체 속에 무작위적으로 삽입되어 프로바이러스의 상태로 존재하게 된다. 통상적으로 RV는 체세포에 침투하지만 종종 “숙주배선으로의 정착(colonization of the host germline)”이란 과정을 통해 생식세포에도 침투하게 된다. 생식세포의 유전체에 삽입된 RV는 자손에게 수직적으로 유전되어 ERV라고 불려진다. 이처럼 ERV는 최근뿐만 아니라 오래 전에 생식세포에도 도입된 RV를 대표하게 된다(5).

자기복제의 능력을 지닌 ERV는 복제된 사본을 재침투나 역전이를 통해 계속 주위의 생식세포로 확산하게 된다. 그러나 이런 확산 과정 중에 ERV 염기서열의 돌연변이에 의해 대부분의 ERV는 복제를 할 수 없는 변이종이 되어 온전한 발현생성물을 만들지 못하게 된다. 즉, 숙주세포 염색체의 여러 다른 위치에 삽입되어 있는 ERV들은 무작위적 돌연변이, 유전자변환, 역전사에 의한 재조합에 의해 점점 자기복제를 못하게 되고, 숙주세포 유전체로 재삽입이 어렵게 되어 불구상태가 된다.

ERV의 분포와 분류

ERV는 1960년대 말과 70년대 초에 세가지 형태로 발견되었는데, 가금류(*Galus gallus*)에서는 avian leucosis virus (ALV), 실험쥐(*mus musculus*)에서는 murine leukemia virus (MuLV)와 murine mammary tumor virus (MMTV)이다. 그 이후로 현재까

지 진단된 모든 척추동물에서 발견되었고(27), 초파리와 식물에서도 *env* 부위를 발현시킬 수 있는 역인자들(retroelements)이 확인되었다(33, 52).

ERV는 단순레트로바이러스(알파, 베타, 감마, 엡실론 바이러스)에서만 발견되었고, spumavirus를 제외한 복합바이러스(lentivirus, deltavirus)에서는 발견되지 않았다(71). 최근 계통발생학적으로 여러 개의 HERV 가계가 확인되었는데(53), 이들 가계는 다시 기존의 레트로바이러스 속(genus)의 강(class)으로 분류가 된다. HERV class I은 감마RV (MuLV)와 유사한 HERV-W와 -H가 속하고, class II는 베타RV (MMTV)와 유사한 여러 HERV-K가 속하고, class III는 spumaRV (chimpanzee foamy virus)와 유사한 HERV-L, -S가 속한다(4). 사람의 유전체 서열분석으로 HERV가 유전체당 1천개 이상의 복사본을 가진다고 밝혀졌고, 여러 HERV의 명칭은 프라이머 역할을 하는 tRNA에 충전될 수 있는 아미노산의 1문자 표기법에 따라 표시되었다(21).

ERV 발현

사람과 쥐의 유전체에는 다양한 ERV가 존재하는데, 특히 사람의 유전체는 ERV뿐만 아니라 다른 반복서열이 약 45%를 차지한다. 최근 연구결과에 의하면, 사람과 쥐의 유전체에는 ERV가 각각 8%, 10%를 차지한다고 한다(23, 70).

ERV의 유전체는 다양한 조절서열을 가진 5' 과 3'의 양쪽 LTR과 그 사이에 위치한 *gag*, *pol*, *env* 유전자로 구성되어 있는데, 각각 nuclear core 단백질, 역전사효소, 외피 당단백질로 발현된다. 일반적으로 *env*의 존재는 프로바이러스를 이와 상당한 구조적 유사성을 가진 retrotransposon으로부터 구별되게 한다(17). 비록 대부분의 ERV는 *gag*, *pol*, *env* 유전자에 결핍이 생기거나 종결코돈이 생겨서 불구가 되지만 일부 HERV는 정상이다(21).

*To whom correspondence should be addressed.
Tel: 82-61-450-2347, Fax: 82-61-454-0267
E-mail: jaeyunglee@mokpo.ac.kr

ERV는 특정세포에서 단일 유전자들의 발현산물을 만들어 여러 결과를 일으키는데 바이러스 유도성 종양 형성, 바이러스 감염으로부터의 보호 등 여러 가지이다. 동물성 ERV 발현 패턴을 한마디로 표현하기는 어렵는데, 그 이유는 일부 ERV의 발현은 전반적이지만 다른 종류는 발생분화단계, 세포의 종류에 따라 극히 제한적이기 때문이다. 쥐의 ERV인 VL30 (Virus like 30S RNA sequence)의 발현은 모든 후기 배조직에서 발생되는데 반해(48), 쥐의 다른 ERV인 ETn(Early Transposon)의 발현은 단지 초기 배세포와 생체 림프세포에서만 일어난다(6). 사람의 ERV도 여러 다른 조직세포에서 특징적인 발현 패턴을 보이고 있고, 특정 종류의 ERV는 분화단계와 밀접히 연관되어 조절받고 있다(6). 예로 HERV-9는 미분화된 기형암종(teratocarcinoma) 세포주에서는 발현되다가, 분화가 유도되면 발현이 감소하게 된다(34). 쥐의 완전분화된 부고환에서는 미성숙된 고환에서보다 ERV가 과발현되는데(15), 사람의 ERV-E(4.1)에서도 비슷한 예가 발견된다(61). 이로써 세포분화가 HERV 발현에 끼치는 영향을 알 수 있고, HERV에 노출된 정자에 대한 영향을 알 수 있게 된다. 또한 C형 바이러스 입자이며 정상 단백질을 생산할 수 있는 사람의 기형암종-유래 바이러스(human teratocarcinoma-derived virus)/HERV-K는 남성의 정소암에서 과활성이 되어 있는데, 이 바이러스의 프로모터가 정소암 세포에서만 특이하게 작용한다(37). 사람의 정상 태반에서도 HERV의 C형 입자(38)와 p30 gag 단백질(39)이 발견되었고, 침샘에서 HERV에 의한 아밀레이즈 유전자의 조직특이성 발현이 발견되었다(65). 따라서 HERV의 생체내 역할을 알기 위해서는 여러 장기에서의 ERV 발현을 측정하는 것이 필요한데, 부신에서 HERV가 특히 많이 발현되는 것으로 보아 여러 장기에서 HERV 발현에 서로 다른 조절경로가 관여하는 것 같다(60).

이와 같은 ERV의 차별적인 발현은 자신만의 인자, 혹은 세포의 인자나 *cis*-서열등에 기인하는데 그 중 첫째로는 숙주조직 선호성을 결정하는 LTR의 서열이다. LTR 서열만으로도 조직특이성 발현을 일으킬 수 있는데(43, 46, 55, 57), 이러한 특정 LTR 서열과 특정 발현패턴사이에는 밀접한 관련이 있다(41). 둘째, 세포의 인자도 발현을 조절하는데, IL- α , IL- β , IL- γ , TNF- α 등은 다양한 여러 조직의 세포에서 HERV-R의 발현을 조절한다(31). 셋째, 중심체 근처에 위치한 프로바이러스의 전사는 일어나지 않음으로써 위치효과를 나타내고(7, 20), 진정염색질 지역에서도 silencer 서열이 역시 발현을 억제하고 있다(36). 넷째, 숙주세포의 *cis*-서열도 발현을 조절하는데, 배아암종 세포주에서는 바이러스의 프라이머 결합위치와 숙주염색체의 silencer 위치가 겹치므로 바이러스의 프로모터가 작동하지 않는다(72). 다섯째, 숙주세포에 의한 DNA 메틸화도 ERV 발현을 조절하는데, ALV로 감염된 세포에 메틸화 억제자인 azacytidine을 처리하면 내인성 ALV (24), MuLV (47), IAP (Intracisternal A-type particle)(35)의 발현이 유도된다. 쥐에 azacytidine을 주입하면 동맹종인 프로바이러스가 유도, 발현되는데(29), 이와 같이 메틸화된 프로바이러스와 발현사이에는 역관계가 성립되는 듯 하다. HERV의 발현에 영향을 끼치는 내·외적 인자들을 Table 1에 정리하였다(63).

ERV에 의한 질병과 관련기작

ERV는 숙주세포에서 분화, 재조합, 개체발생, 조직특이성, 유전자발현 등 여러 과정에 관여하는데, 최근 일부 암과 자가면역 질환에도 관여하는 것으로 밝혀졌다(5). 실험쥐와 사람에서 ERV 발현과 암세포, 림프종, 골수성 유래 종양과의 관련성이 제시되었는데, 실험쥐의 경우 많은 양의 내인성 D형 RV 입자가 쥐의 흉선종 세포주인 ThyE1M6에서 발현된 반면, 정상 쥐에서는 극히 소량만이 발현되었다(54). 또한 ERV에 의한 종양형성의 대표적인 예로는 주로 유선의 상피세포에 종양을 형성시키는 쥐의 MMTV (68)로서 지손으로 유전되어 안정된 들연변이원으로 작용한다. 이때 삽입된 LTR 주변의 숙주 유전자들, 특히 원종양유전자들의 발현이 증가하여 결국은 많은 감염성 MMTV를 생산, 배출하고 주변의 유선세포들을 재감염하여 종양형성체로의 형질 전환을 일으키게 된다(8). 사람의 경우, 염색체 6q13 부위에 위치하는 온전한 형태의 HERV-H/F이 특히 B-림프종, 골수종에서 발현된 반면, 정상 조직에서는 발현되지 않았다(49). 또한 배세포 종양에 밀접히 연관되어 있는 HERV-K 서열은 주로 기형암종에서 발현되는 반면, HERV-K10의 gag 단백질은 고환의 정상피종, 생식아세포종에서 지속적으로 발현이 되고 있고(26, 56), HERV-K의 유전자 전사체가 유방암, 백혈병환자의 백혈구등에서 발견되었다(19). HERV-E(4-1)의 *env* 유전자의 전사체도 전립선 종양에서 과발현되고 있음도 밝혀졌다(69). 특히 최근 연구에 의하면, 정상세포에서의 합포단백질(syncytin; HERV-W의 *env* 당단백질) 발현은 신경염증을 일으켜 산화-환원 반응물을 분비하고, 결국 탈미엘린화와 희돌기교세포(oligodendrocytes)의 괴사를 불러온다(1). 이처럼 신경계에서 합포단백에 의한 염증 유발은 사람의 병리과정에서 ERV 단백질이 가지는 독특한 성질을 나타내는 증거가 된다(2).

단백질에 대한 면역반응은 자가면역에서 관찰되는데, 환경요인이나 세포내부의 요소에 의해 직·간접적으로 자가면역반응을 나타낸다. 즉, ERV는 자가항원(autoantigen), 수퍼항원(superantigen), 신생항원(neoantigen)의 형성을 통해서나, 면역반응에 관여하는 숙주유전자에 삽입돌연변이를 일으키거나, *cis*-조절인자등으로 작용하여 면역 조절장애를 일으킨다(44). 이처럼 Sjögren's syndrome (SS), 면역관련 당뇨(Type 1 Diabetes), 전신성 홍반성루푸스(Systemic Lupus Erythematosus), 류마티스성 관절염(Rheumatoid Arthritis), 다발성경화증(Multiple Sclerosis)과 같은 자가면역질환 등에 HERV가 관련되었는데, SS환자의 침샘에서 HERV의 intracisternal A형 입자가 발견되어 자가면역을 유발하는 첫 ERV로 기록되었으며(16), 만성간염 C 바이러스가 HERV의 발현을 조절하여 SS의 발달에 영향을 줄 수 있다고 보고되었다(40). I형 당뇨병에서는 HERV의 외피단백질이 췌장세포막에서 수퍼항원으로 작용하여 자가반응성 T세포에 의해 베타세포가 파괴된다(13). 루푸스 환자에서는 HERV-H와 HERV-K의 *env* 단백질에 대한 다량의 항체가 발견되었고, HERV-E(4-1)의 *gag* 전사체도 발현되었다(28). 또한 관절염 환자의 활액(synovial fluid)에서 HERV-K와 HERV-1의 *pol* 전사체가 다량 발견되었고(45), 초기 다발성경화증 환자에게서 발견된 MSRV (Multiple sclerosis related

virus)의 *pol* 유전자 서열이 HERV-W의 것으로 알려졌고 (51), 환자의 뇌조직에서 HERV-K와 HERV-W의 발현과(30), C형 바이러스 입자가 발견되었다(51). 또한 Epstein Barr (EB) 바이러스는 HERV-K18의 *env* 유전자의 발현을 활성화시키고, 발현된 *env* 단백질이 수퍼항원처럼 작용하여 EB 바이러스의 감염에 의한 병리 현상을 나타내는데(62), 이처럼 ERV 단백질에 의한 분자적 외태와 면역조절이 자가면역질환에서 자가반응성과 비정상적인 T, B 세포의 기능을 설명할 수 있게 되었다(50). 이러한 면역반응의 인지과정 중, 흉선에서 발현되지 않는 ERV 단백질은 신생항원으로 인식될 수 있는데, 외부로부터의 RV 단백질에 대한 항체반응은 ERV 단백질과 교차반응을 일으키어 자가면역반응을 일으킨다(44). 또한 만성염증성 피부질환인 소양증환자의 상처부위에서 HERV-K, -W, -E 계통의 서열과 새로운 ERV-9/HERV-W 서열이 발견됨으로써 소양증의 병리발생에 HERV-연관서열이 어떤 역할을 하는지도 연구 중에 있다(42).

위에서 언급한 것처럼 ERV가 숙주의 발병에 관여할 때, 여러 기작이 작용할 수 있는데 이를 정리하면 다음과 같다. 첫째, 외부로부터 바이러스가 숙주에 감염하여 내부의 해당 ERV와 재조합되면 치명적인 재조합 바이러스가 된다. 예로, 닭 ERV가 해로운

외래 ALV와 재조합되면 숙주에게 해로운 면역질환을 일으킨다. 반대로 이런 재조합은 외래의 ALV 감염에 대한 목표 세포를 제거하여 소모성 질환의 발달을 저지할 수 있게 되어 숙주에게 이로운 경우가 될 수도 있다(32, 59). 둘째, 내인성 MMTV 프로바이러스의 삽입에 의해 종양유전자가 활성화되면 암이 발생한다(22). 동물에서 발견된 종양 유도 ERV들(예로, MMTV-유전종, MuLV-백혈병)의 연구결과로 인해 사람에서도 종양을 발생시킬 수 있는 HERV의 연구가 활발해지고 있다(19, 25, 49). 셋째, ERV들은 세포가 가진 유전자들처럼 단순히 유전체내에 존재할 수도 있고, 개별 프로바이러스 유전자들이 스트레스 인자들(상해, 감염, 환경 신호들)에 의해 활성화될 수도 있다(63).

화상과 ERV와의 관계

특히 화상과 같은 스트레스로 인해 다양한 신호가 전달되면 화상부위로부터 먼 기관에서 광범위한 유전자 발현 조절이 일어나는데, 이 과정에 RV가 관련되어 있다. 최근 화상 후 쥐의 여러 기관에서 독특한 U3 프로모터 서열을 가진 MuERV의 발현에 차이(조직 특이성-유도나 억제)가 난다고 보고되었다. 이 발견으로 화상 후 여러 조직에서의 병리적 변화를 수반하는 일련의

Table 1. Several factors affecting the expression of HERVs (63)

Factor(s)	HERV(s)	System	Expression
Morphogenetic factor			
Retinoic acid	ERV-9	ECC*	Down
	HERV-K	ECC	Up
Lymphocyte mitogens			
Concanavalin A	HERV-H,-K(NMWV-1-3,5-9), HRES-1	PBM*	Up
Phorbol myristate acetate	-H, -K(NMWV-7)	PBM	Up
Pokeweed mitogen	-R(ERV3), -H, -K	PBM	Up
Cytokines			
IL-1 α, β	-R(ERV3)	VEC*	Up
IL-4, IL-6	-W(MS associated)	PBM	Up
IFN-β	-W(MS associated)	PBM	Down
IFN-γ	-R(ERV3)	U-937 cells	Up
	-K(C4)	C4 expressing white blood cells	Down
	-W(MS associated)	PBM	Up
TNF-α	-R(ERV3)	VEC	Up
	-W(MS associated)	PBM	Up
Cytotoxic, genotoxic agents			
5-Azacytidine	-E(4.1)	Healthy subjects, patients with SLE*	Up in healthy subjects
Cycloheximide, Cyclosporin	-H	T lymphocytes	Down
Steroid			
Corticosteroid	-E(4.1)	Patients with SLE	Down in <i>Gag</i> transcripts
Progesterone	-W	Endometrium of Rhesus monkey	Temporal regulation of the <i>env</i> , <i>sycyntin</i>

ECC*, Embryonic carcinoma cells; PBM*, Peripheral blood monocytes; SLE*, Systemic Lupus Erythematosus; VEC*, Vascular endothelial cells

세포적, 분자적 변화에 MuERV가 결정적 역할을 할 수 있다는 추측이 가능한데, 이러한 MuERV 반응은 U3 프로모터 서열에 특이적이고, 자신의 조절작용과 삽입위치에 인근한 세포 유전자들을 통해 생물학적으로 영향을 일으킬 수 있다(10, 11). 화상이 일으키는 공통적인 문제는 피부손상, 급성 호흡 곤란 증상과 항상부위로부터 멀리 떨어진 기관에서의 다발성 기관기능부전(Multiple organ failure; MOF)인데, 전신에 일어나는 염증반응 증후군(Systemic inflammatory response syndrome; SIRS)이 MOF와 관련되어 있다고 알려져 있다(3). 여러 물질들(LPS와 종양괴사인자- α)이 화상 후 SIRS와 관련되어 있다고 하는데(66), 이러한 물질들이 어떤 신호전달체계에 의해 멀리 떨어진 기관으로 연결되는지는 확실치 않다.

쥐 MuERV의 유전체 분포를 조사한 결과, 화상으로 인한 MuERV 조절이 다양한 병리생리적 과정들(전신성 면역 손상, 폐와 간의 손상등)을 조절하는 신호전달체계에 연결되어 있다는 추측이 가능해 졌다(12). 따라서 사람 집단의 다양한 HERV 프로 필을 통해 화상환자들 사이의 감염에 대한 민감성과 임상적 결과에 차이가 있음을 예상할 수 있다. 화상과 관련된 MuERV와 인근 유전자들의 조절에 근거하여 병리생리적 영향과 그 기작을 이해할 수 있다면 심한 화상 뒤에 사람에게서 일어나는 전신성 면역 손상과 MOF의 질병발생에 대한 대책을 수립하여 궁극적으로 화상환자를 위한 항 레트로바이러스 치료와 같은 새로운 치료요법을 개발할 수도 있을 것이다.

결론과 향후 전망

ERV들은 그 특정 유전자 서열 뿐 아니라 세포, 조직의 발현 특이성, 숙주세포에서의 역할 등에서 아주 다양한 양상을 보이고 있다(21). 이러한 다양성은 프로바이러스의 위치에 따른 주변 숙주 유전자와의 상호관계에 기인하는데, 환경자극에 대응하는 많은 유전자들이 HERV에 의해 조절을 받고 있다(9). 따라서 이러한 조절기작을 이해하기 위해서는 HERV의 삽입위치 인근에 존재하는 유전자들의 체계적인 분석이 필수적이라고 하겠다(64).

HERV의 뚜렷한 특징은 활발히 분화하고 있는 세포조직에서의 발현을 선호한다는 것이고(18), 이러한 조직특이성 발현은 HERV-K와 HERV-E(4-1)가 특정 생식계통의 암에서(67, 69), HERV-K와 HERV-H/F가 림프, 혈구암에서 선호적으로 발현이 된다는 사실을 뒷받침하고 있다(19, 49). 따라서 HERV를 질병예건의 지표로 이용하자는 방안이 대두되고 있다(69).

MuERV는 HERV와는 달리, 발현이 활성화되어 있고 일부 MuERV는 감염성이 큰데 스테로이드의 조절에 민감한 MMTV가 이에 해당한다(8, 21). 또한 태반조직에서 MuERV의 발현이 HERV보다 감소된 상태인데, 이는 태반의 구조적인 차이와 유지기간 등의 차이에 기인할 수 있으며 이에 대한 연구를 통해 설치류와 영장류의 진화상 분기에 따른 특정조직에서의 발현조절을 이해할 수 있다(14). 이처럼 쥐에서 얻어진 결과를 통하여 인간 표본을 사용할 수 없는 일부 배아조직 등에서 HERV의 역할을 예상할 수 있을 것이다.

최근 숙주 유전체와 조직세포에서 HERV의 역할이 유전체와

발현생성물인 전사체, 단백질에 대한 서열분석을 통해 연구되고 있으며(18), DNA 칩 분석과 다중 PCR, 칩혼성화방법 등이 활용되면서 다양한 질병과 관련된 내분비, 면역, 신경 상호작용에서의 HERV의 역할이 더욱 더 광범위하게 조사될 것이다(58).

감사의 말

본 논문은 2006년도 목포대학교 학술연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Antony, J.M., G. Van Marle, W. Opii, D.A. Butterfield, F. Mallet, V.W. Yong, J.L. Wallace, R.M. Deacon, K. Warren, and C. Power. 2004. Human endogenous retrovirus glycoprotein mediated induction of redox reactants causes oligodendrocyte death and demyelination. *Nat. Neurosci.* 7, 1088-1095.
2. Antony, J.M., M. Izad, A. Bar-Or, K.G. Warren, M. Vodjgani, F. Mallet, and C. Power. 2006. Quantitative analysis of human endogenous retrovirus-W env in neuroinflammatory diseases. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 22, 1253-1259.
3. Baue, A.E. 2006. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock* 26, 438-449.
4. Bock, M. and J.P. Stoye. 2000. Endogenous retroviruses and the human germline. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 10, 651-655.
5. Boeke, J.D. and J.P. Stoye. 1997. Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements, p. 343-436. *In* J. M. Coffin, S.H. Hughes, and H.E. Varmus (eds.), *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, USA.
6. Brûlet, P., H. Condamine, and F. Jacob. 1985. Spatial distribution of transcripts of the long repeated ETn sequence during early mouse embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 2054-2058.
7. Butner, K. and C.W. Lo. 1986. Modulation of tk expression in mouse pericentromeric heterochromatin. *Mol. Cell. Biol.* 6, 4440-4449.
8. Callahan, R. and G.H. Smith. 2000. MMTV-induced mammary tumorigenesis: gene discovery, progression to malignancy and cellular pathways. *Oncogene* 19, 992-1001.
9. Chen, H.J., K. Carr, R.E. Jerome, and H.J. Edenberg. 2002. A retroviral repetitive element confers tissue-specificity to the human alcohol dehydrogenase 1C (ADH1C) gene. *DNA Cell Biol.* 21, 793-801.
10. Cho, K. and D. Greenhalgh. 2003. Injury-associated induction of two novel and replication-defective murine retroviral RNAs in the liver of mice. *Virus Res.* 93, 189-198.
11. Cho, K., L.K. Adamson, and D.G. Greenhalgh. 2002. Induction of murine AIDS virus-related sequences after burn injury. *J. Surg. Res.* 104, 53-62.
12. Cho, K., T.N. Pham, and D.G. Greenhalgh. 2005. CD14-dependent modulation of transcriptional activities of endogenous retroviruses in the lung after injury. *Virus Genes* 30, 5-12.
13. Conrad, B., R.N. Weissmahr, J. Boni, R. Arcari, J. Schupbach, and B. Mach. 1997. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* 90, 303-313.
14. Cross, J.C., D. Bazyk, N. Dobric, M. Hemberger, M. Hughes, D.G. Simmons, H. Yamamoto, and J.C. Kingdom. 2003. Genes, development and evolution of the placenta. *Placenta* 24, 123-130.

15. Crowell, R.C. and A.A. Kiessling. 2007. Endogenous retrovirus expression in testis and epididymis. *Biochem. Soc. Trans.* 35 (pt3), 629-633.
16. Deas, J.E., L.G. Liu, J.J. Thompson, D.M. Sander, S.S. Soble, R.F. Garry, and W.R. Gallaher. 1998. Reactivity of sera from systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5, 181-185.
17. Deininger, P.L. and M.A. Batzer. 2002. Mammalian retroelements. *Genome Res.* 12, 1455-1465.
18. De Parseval, N., V. Lazar, J.F. Casella, L. Benit, and T. Heidmann. 2003. Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of the genes coding capacity for complete envelope proteins. *J. Virol.* 77, 10414-10422.
19. Depil, S., C. Roche, P. Dussart, and L. Prin. 2002. Expression of a human endogenous retrovirus, HERV.K, in the blood cells of leukemia patients. *Leukemia* 16, 254-259.
20. Festenstein, R., M. Tolaini, P. Corbella, C. Mamalaki, J. Partridge, M. Fox, A. Milou, M. Jones, and D. Kioussis. 1996. Locus control region function and heterochromatin induced position effect variegation. *Science* 271, 1123-1125.
21. Gifford, R. and M. Tristem. 2003. The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses. *Virus Genes* 26, 291-315.
22. Gray, D.A., D.P. Jackson, D.H. Percy, and V.L. Morris. 1986. Activation of int-1 and int-2 loci in GRF mammary tumors. *Virology* 154, 271-278.
23. Griffiths, D.J. 2001. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.* 2, 1017.1-1017.5.
24. Groudine, M., R. Eisenman, and H. Weintraub. 1981. Chromatin structure of endogenous retroviral genomes and activation by an inhibitor of DNA methylation. *Nature* 292, 311-317.
25. Guasch, G., C. Popovici, F. Mugneret, M. Chaffanet, P. Pontarotti, D. Birnbaum, and M.J. Pebusque. 2003. Endogenous retroviral sequence is fused to FGFR1 kinase in the 8p12 stem-cell myeloproliferative disorder with t(8;19)(p12;q13.3). *Blood* 101, 286-288.
26. Herbst, H., M. Sauter, and N. Mueller-Lantzsch. 1996. Expression of human endogenous retrovirus K elements in germ cells and trophoblastic tumors. *Am. J. Pathol.* 149, 1727-1735.
27. Herniou, E., J. Martin, K. Miller, J. Cook, M. Wilkinson, and M. Tristem. 1998. Retroviral diversity and distribution in vertebrates. *J. Virol.* 72, 5955-5966.
28. Herve, C.A., E.B. Lugli, A. Brand, D.J. Griffiths, and P.J. Venables. 2002. Autoantibodies to human endogenous retrovirus-K are frequently detected in health and disease and react with multiple epitopes. *Clin. Exp. Immunol.* 128, 75-82.
29. Jaenisch, R., A. Schnieke, and K. Harbers. 1985. Treatment of mice with 5-azacytidine efficiently activates silent retroviral genomes in different tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 1451-1455.
30. Johnston, J.B., C. Silva, J. Holden, K.G. Warren, A.W. Clark, and C. Power. 2001. Monocyte activation and differentiation augment human endogenous retrovirus expression: implications for inflammatory brain diseases. *Ann. Neurol.* 50, 434-442.
31. Katsumata, K., H. Ikeda, M. Sato, A. Ishizu, Y. Kawarada, H. Kato, A. Wakisaka, T. Koike, and T. Yoshiki. 1999. Cytokine regulation of *env* gene expression of human endogenous retrovirus-R in human vascular endothelial cells. *Clin. Immunol.* 93, 75-80.
32. Khan, A.S. 1984. Nucleotide sequence analysis establishes the role of endogenous murine leukemia virus DNA segments in formation of recombinant mink cell focus-forming murine leukemia viruses. *J. Virol.* 50, 864-871.
33. Kim, A., C. Terzian, P. Santamaria, A. Pelisson, N. Purd'homme, and A. Bucheton. 1994. Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 1285-1289.
34. La Manita, G., D. Maglione, G. Pengue, A. Di Cristofano, A. Simone, L. Lanfrancone, and L. Lania. 1991. Identification and characterization of novel human endogenous retroviral sequences preferentially expressed in undifferentiated embryonal carcinoma cells. *Nucleic Acids Res.* 19, 1513-1520.
35. Lasneret, J., M. Canivet, F. Hojman-Montes de Oca, J. Tobaly, R. Emanoil-Ravicovitch, and J. Peries. 1983. Activation of A particles by 5-azacytidine in mouse Ki-BALB cell line. *Virology* 128, 485-489.
36. Loo, S. and J. Rine. 1994. Silencers and domains of generalized repression. *Science* 264, 1768-1771.
37. Lower, R., J. Lower, and R. Kurth. 1996. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 5177-5184.
38. Lyden, T.W., P.M. Johnson, J.M. Mwenda, and N.S. Rote. 1994. Ultrastructural characterization of endogenous retroviral particles isolated from normal human placentas. *Biol. Reprod.* 51, 152-157.
39. Maeda, S., R.C. Mellors, J.W. Mellors, L.B. Jerabek, and I.A. Zervoudakis. 1983. Immunohistologic detection of antigen related to primate type C retrovirus p30 in normal human placentas. *Am. J. Pathol.* 112, 347-356.
40. Mason, A.L., L. Xu, L. Guo, and R.F. Garry. 1999. Retroviruses in autoimmune disease: genetic or environmental agents? *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 47, 289-297.
41. Mietz, J.A., J.W. Fewell, and E.L. Kuff. 1992. Selective amplification of a discrete family of endogenous proviral elements in normal BALB/c lymphocytes. *Mol. Cell. Biol.* 12, 220-228.
42. Molès, J.P., A. Tesniere, and J.J. Guilhou. 2005. A new endogenous retroviral sequence is expressed in skin of patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 153, 83-89.
43. Morgan, R.A., R.J. Christy, and R.C.C. Huang. 1988. Murine A type retroviruses promote high levels of gene expression in embryonal carcinoma cells. *Development* 102, 23-30.
44. Nakagawa, K. and L.C. Harrison. 1996. The potential roles of endogenous retroviruses in autoimmunity. *Immunol. Rev.* 152, 193-236.
45. Nakagawa, K., V. Brusic, G. McColl, and L.C. Harrison. 1997. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 40, 627-638.
46. Nilsson, M. and S. Bohm. 1994. Inducible and cell type-specific expression of VL30 U3 subgroups correlate with their enhancer design. *J. Virol.* 68, 276-288.
47. Niwa, O. and T. Sugahara. 1981. 5-Azacytidine induction of mouse endogenous type C virus and suppression of DNA methylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 6290-6294.
48. Norton, J.D. and B.L.M. Hogan. 1988. Temporal and tissue-specific expression of distinct retrovirus-like (VL30) elements during mouse development. *Dev. Biol.* 125, 226-228.
49. Patzke, S., M. Lindskog, E. Munthe, and H.C. Aasheim. 2002. Characterization of a novel human endogenous retrovirus, HERV.H/F, expressed in human leukemia cell lines. *Virology* 303, 164-173.
50. Perl, A. 2003. Role of endogenous retroviruses in autoimmune disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 29, 123-143.

51. Perron, H., J.A. Garson, F. Bedin, F. Beseme, G. Paranhos-Baccala, F. Komurtian-Pradel, F. Mallet, P.W. Tuke, C. Voisset, J.L. Blond, B. Larande, J.M. Seigneurin, and B. Mandrand. 1997. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Reserch Group on Multiple Sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 7583-7588.
52. Peterson-Burch, B.D., D.A. Wright, H.M. Laten, and D.F. Voytas. 2000. Retroviruses in plants? *Trends Genet.* 16, 151-152.
53. Polavarapu, N., N.J. Bowen, and J.F. McDonald. 2006. Newly identified families of human endogenous retroviruses. *J. Virol.* 80, 4640-4642.
54. Ristevski, S., D.F. Purcell, J. Marshall, D. Campagna, S. Nouri, S.P. Fenton, D.A. McPhee, and G. Kannourakis. 1999. Novel endogenous type D retroviral particles expressed at high levels in a SCID mouse thymic lymphoma. *J. Virol.* 73, 4662-4669.
55. Rodland, K.D., A.M.C. Brown, and B.E. Magun. 1987. Individual mouse VL30 elements transferred to rat cells by viral pseudotypes retain their responsiveness to activators of protein kinase C. *Mol. Cell. Biol.* 7, 2296-2298.
56. Sauter, M., S. Schommer, E. Kremmer, K. Remberger, G. Dolke, I. Lemm, M. Buck, B. Best, D. Neumann-Haefelin, and N. Mueller-Lantsch. 1995. Human endogenous retrovirus K10: expression of gag protein and detection of antibodies in patients with seminomas. *J. Virol.* 69, 414-421.
57. Schiff, R., A. Itin, and E. Keshet. 1991. Transcriptional activation of mouse retrotransposons *in vivo*: Specific expression in steroidogenic cells in response to trophic hormones. *Mol. Cell. Biol.* 5, 521-532.
58. Seifarth, W., B. Spiess, U. Zeilfelder, C. Speth, R. Hehlmann, and C. Leib-Mosch. 2003. Assessment of retroviral activity using a universal retrovirus chip. *J. Virol. Methods* 112, 79-91.
59. Sheets, R.L., R. Pandey, W.C. Jen, and P. Roy-Burman. 1993. Recombinant feline leukemia virus genes detected in naturally occurring feline lymphosarcomas. *J. Virol.* 67, 3118-3125.
60. Sibata, M., H. Ikeda, K. Kutumata, K. Takeuchi, A. Wakisaka, and T. Yoshoki. 1997. Human endogenous retroviruses: expression in various organs *in vivo* and its regulation *in vitro*. *Leukemia* 11 (suppl. 3), 145-146.
61. Smit, A.F. 1999. Interspersed repeats and other mementos of transposable elements in mammalian genomes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 9, 657-663.
62. Sutkowski, N., B. Conrad, D.A. Thorley-Lawson, and B.T. Huber. 2001. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV.K18 that encodes a superantigen. *Immunity* 15, 579-589.
63. Taruscio, D. and A. Mantovani. 2004. Factors regulating endogenous retroviral sequences in human and mouse. *Cytogenet. Genome Res.* 105, 351-362.
64. Taruscio, D., G. Floridia, G.K. Zoraqi, A. Mantovani, and V. Falbo. 2002. Organization and integration sites in the human genome of endogenous retroviral sequences belonging to HERV.E family. *Mammal. Genome* 13, 216-222.
65. Ting, C.N., M.P. Rogenberg, C.M. Snow, L.C. Samuelson, and M. H. Meisler. 1992. Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev.* 6, 1457-1465.
66. Ueki, M.S.T., K. Chujo, T. Asaga, Y. Iwanaga, J. Ono, and N. Maekawa. 2007. Urinary trypsin inhibitor reduces inflammatory response in kidney induced by lipopolysaccharide. *J. Biosci. Bioeng.* 104, 315-320.
67. Vinogradova, T., L. Teppik, E. Kalinina, P. Zhulidov, K.H. Grzeschik, and E. Sverdlov. 2002. Selective differential display of RNAs containing interspersed repeats: analysis of changes in the transcription of HERV.K LTRs in germ cell tumors. *Mol. Genet. Genomics* 266, 796-805.
68. Wang, Y., I. Pelisson, S.M. Melana, V. Go, J.F. Holland, and B.G. Pogo. 2001. MMTV-like env gene sequences in human breast cancer. *Arch. Virol.* 146, 171-180.
69. Wang-Johanning, F., A.R. Frost, B. Jian, R. Azcrou, D.W. Lu, D.T. Chen, and G.L. Johanning. 2003. Detecting the expression of human endogenous retrovirus E envelope transcripts in human prostate adenocarcinoma. *Cancer* 98, 187-197.
70. Waterston, R.H., K. Lindblad-Toh, E. Birney, J. Rogers, J.F. Abril, P. Agarwal, R. Agarwala, R. Ainscough, M. Alexandersson, P. An, et al. 2002. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420, 520-562.
71. Weiss, R.A. 2006. The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 30, 67-77.
72. Yamauchi, M., B. Freitag, C. Khan, B. Derwin, and E. Barklis. 1995. Stem cell factor binding to retrovirus primer binding site silencers. *J. Virol.* 69, 1142-1149.

(Received November 28, 2007/Accepted December 26, 2007)

ABSTRACT: Expression of Endogenous Retroviruses and Disease

Jae Yung Lee (Dept. of Biology and Institute of Basic Science, College of Natural Science, Mokpo National University, Chonnam 534-729, Korea)

One of the chief characteristics of the retrovirus life cycle is the appearance of provirus caused by integration of viral genome into the host cell genome, and its delivery stably to the next generation as a part of host germ line. This stable form is called endogenous retrovirus (ERV) and expressed by exogenous or endogenous factors. HERVs and MuERVs are present in humans and mice correspondingly, and their expressions frequently cause diseases. Several diseases such as cancer, autoimmunity and neurological disorders are related with HERVs. Therefore, various strategies should be established for the development of effective therapies for the suffering patients.