

Interactions between Human Endogenous Retrovirus (HERV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Mee Sun Ock¹, Heui-Soo Kim³ and Hee-Jae Cha^{1,2*}

¹Department of Parasitology and Genetics, Kosin University College of Medicine, Busan 602-703, Korea

²Institute for Medical Science, Kosin University College of Medicine, Busan 602-703, Korea

³Department of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Received March 28, 2015 / Revised April 13, 2015 / Accepted April 13, 2015

Retroviruses genes have been inserted into the human genome for millions of years. These retroviruses are now inactive due to mutations such as deletions or nonsense mutations. After mutation, retroviruses eventually became fixed in the genome in their endogenous forms and existed as traces of ancient viruses. These retroviruses are called endogenous retroviruses (ERVs), with the human form known as human endogenous retrovirus. HERV cannot become a fully active virus, but a number of viral proteins or even virus particles are expressed under various conditions. Compared to endogenous retroviruses, some exogenous retroviruses are still infectious and can threaten human life. Among these, human immunodeficiency virus (HIV) is one of the most well-known and best-studied. Recent studies have shown some elements of HERV were activated by HIV infection and interact with HIV-derived proteins. In addition, many studies have attempted to use HERV as vaccination against HIV infection. This review will describe the regulation and interaction between HERV and HIV infection and mention the development of vaccines and therapeutic agents against HIV infection by using HERV elements.

Key words : Exogenous, human endogenous retrovirus (HERV), human immunodeficiency virus (HIV)

서 론

Retroviruses는 바이러스 복제과정에서 자신의 유전자를 숙주의 DNA 상에 삽입하는 특징을 지니고 있다. 수백만 년 이전부터 인간의 유전체 속에 삽입된 바이러스들 중 일부는 시대가 지남에 따라 돌연변이나 결실 등 여러 가지 원인에 의해 더 이상 활성화된 바이러스로 복제되지 못하고 흔적만 남아있는 비활성화된 내생(endogenous) retrovirus로 존재하게 되었다. 이러한 내생 바이러스의 유전자는 전체 인간 게놈(genome)의 8% 정도를 차지하고 있으며 beta-, gamma-, 그리고 spuma- retroviruses로 분류된다(Table 1). HERV의 이러한 분류는 역전사(reverse transcription)에 필요한 primer binding site (PBS)의 tRNA 특이성에 의해 분류된다[4]. 이들 내성 바이러스들은 실질적으로 활동성이 있는 바이러스를 형성하는 능력은 잃었으나 몇몇 내성 바이러스의 유전자들은 발생과정 혹은 질병 등 특정 경우에는 전사되어 단백질로 발현되기

도 한다[17]. 인간의 생명을 위협하는 대표적 외인성(exogenous) retrovirus로는 deltaretrovirus로 분류되는 human T-cell lymphotropic virus (HTLV)와 lentivirus로 분류되는 human immunodeficiency virus (HIV)를 들 수 있다(Table 1). 이러한 외인성 retrovirus들은 내생 retrovirus와는 다르게 인간 게놈상에서 유사한 염기서열이 발견되지 않고 있다. 하지만 영장류 게놈에서 몇몇 내생 lentivirus의 유전자들이 발견되기도 하였다[11, 12]. 감염성이 있는 spumavirus simian foamy virus (SFV)가 영장류에 자주 노출된 인간에게 감염되는 사례가 있으나 이러한 바이러스는 인간들 사이에 퍼지지 않는 것으로 알려져 있다[7, 14, 30]. 최근 흔적으로만 여겨지던 내생 바이러스가 실제 인간에게 병원성 바이러스로 작용하는 외인성 바이러스와 상호작용을 할 뿐만 아니라 실제 외인성 바이러스의 감염 및 병원성 나아가서는 백신으로도 사용될 가능성이 시사 되고 있다. 따라서 본 논문에서는 내성 바이러스와 대표적 외인성 retrovirus인 HIV 사이의 상호 작용 및 내성 바이러스를 이용한 HIV 백신 개발 현황에 대해 알아 보고자 한다.

*Corresponding author

Tel : +82-51-990-6428, Fax : +82-51-990-3081

E-mail : hcha@kosin.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

내생 retrovirus 단백질의 외인성 retrovirus 단백질에 대한 보상 작용

모든 종류의 retroviruses들의 유전자와 그에 따라 합성되

Table 1. Classification of human retroviruses [33]

Classification	Activity	Name	Genes
Betaretrovirus	Endogenous	HERV-K (HML 1-10)	LTR, gag, du, gag, pol, env, pol, env, rec, np9
Spumavirus	Endogenous (only pol)	SFV	LTR, gag, pol, env, bel1, bel2, bel3
	Exogenous (only zoonosis)	HERV-L	
Gammaretrovirus	Endogenous	HERV-F, H, I, E, R, W	LTR, pro, gag, pol, env
Deltaretrovirus	Exogenous	HTLV-1, HTLV-2	LTR, gag, du, pro, pol, env, tax, rex
Lentivirus	Exogenous	HIV-1, HIV-2	LTR, gag, pro, pol, vif, env, nef, tat, rev, vpr, vpu

는 단백질들은 비슷한 구조를 가지고 있는데 long term repeat (LTR)이라 불리는 유전자 발현 조절 부위 사이에 Gag, Pol, Env 등의 단백질을 코딩 하는 유전자들이 위치하고 있다. Gag 와 Pol 단백질의 경우 바이러스 유래의 단백질가수분해효소 (protease, PR)에 의해 가공되어 더 작은 크기의 실제 사용되는 단백질이 되고 Env의 경우는 숙주 세포의 PR에 의해 이러한 단백질 가공이 일어난다. Pol 단백질의 경우 PR, reverse transcriptase (RT) 그리고 integrase (INT)로 쪼개어진다. 일반적으로 유사한 retrovirus들의 단백질은 다른 종의 바이러스가 감염되었을 때도 서로 보완적인 기능을 하는 것으로 알려져 있는데 HERV와 HIV 사이에서도 상호 보완적인 작용이 일어난다고 보고되고 있다. 이러한 상호 보완작용의 대표적인 예로 dUTP pyrophosphatase (dUTPase)를 들 수 있으며 betaretroviruses에서는 dUTPase 기능이 PR의 N말단 부위에 존재한다. dUTPase는 retrovirus의 복제에도 중요한 역할을 담당하는데 cDNA 합성시 dUTP의 양을 감소시켜 RT에 의해 dUTP가 주변의 DNA에 끼여 들어가는 것을 막아주는 역할을 하기도 한다. 하지만 HIV 바이러스를 포함한 영장류 exogenous lentivirus의 경우 dUTPase가 존재하지 않아 숙주세포의 uracil DNA-glycosylase UNG2에 의존하여 이러한 기능을 수행하는 것으로 보고 되어 있다[28]. 몇몇 연구에 의하면 HIV-1 은 숙주의 UNG2가 없어도 복제가 가능하며 활성화된 HERV-K provirus의 UTPase가 이러한 기능을 대신 수행하는 것으로 보고하고 있다[21, 35].

HIV 치료약의 구성성분으로 사용되는 HIV PR의 억제제를 처리한 경우 HIV의 PR이 작용을 못하게 되는데 이 때 HERV-K의 PR이 이러한 기능을 대신하여 HIV gag matrix-capsid 단백질의 가공을 하는 것으로 보고되고 있다[32]. 하지만 HERV-K의 protease 유전자를 인위로 HIV 유전자에 삽입한 경우는 HERV-K의 PR이 이러한 기능을 수행하지 못한다는 결과도 보고된 바 있다[27].

HERV-K10 INT 단백질의 경우에도 INT 단백질 결핍 HIV-1에서 그 기능을 대신 수행하는 것으로 알려져 있다[25]. Retroviruses의 envelope 단백질인 Env의 경우도 이러한 예를 보여 주는데 gammaretroviral HERV-W 유래 Env 단백질이 env-defective HIV-1 바이러스에서 바이러스 package를 형성하는데 실질적으로 기여한다[1].

Hiv-1에서는 splicing이 되기 전 혹은 불완전한 splicing이

일어난 바이러스 mRNAs를 핵으로부터 세포질로 이동시켜 주는 Rev라는 단백질이 있고 HTLV에서는 유사한 기능을 하는 단백질을 Rex라 한다. Rev 혹은 Rex 단백질은 바이러스 Env를 coding 하는 유전자 서열에 존재하는 Rev responsive element (RRE)에 부착하여 mRNA를 이동시킨다. 그런데 HERV-K에도 이러한 Rev/Rex 유사 단백질이 발견되었으며 이를 K-Rev 혹은 K-Rex라 명명하였다[36]. Rev/Rex는 단백질 사이에서 상호 보상작용을 하는데 HTLV-1 Rex가 HIV-1 Rev 를 대신하여 기능한다. 그러나 HIV-1 Rev는 HERV-K RRE에 결합이 가능하나 역으로 K-Rev가 HIV-1 RRE에 결합하지는 않는 것으로 알려져 있다[36].

이러한 결과를 통해 원시의 혼적으로만 남아 있는 것으로 여겨졌던 endogenous retrovirus의 단백질들이 실제 병원성을 지닌 exogenous retroviruses의 단백질과 상호작용을 통해 질병에 영향을 주고 있음을 알 수 있다.

HIV-1 감염에 의한 HERV 바이러스 RNA의 증가

HERV-K의 RNA는 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell)를 비롯한 여러 세포에서 HIV-1 바이러스 감염 정도에 비례하여 증가한다고 알려져 있다[10]. 현재까지 in vivo 상에서 HIV-1 감염에 의해 HERV-K의 발현이 늘어난다는 보고는 없으나 바이러스 치료를 받은 HIV-1 감염 환자에서 바이러스의 양과 비례하여 HERV-K의 RNA 양도 줄어드는 것이 관찰 되었다[9].

HIV-1 감염에 의한 HERV 바이러스 단백질의 증가

HIV의 감염에 의한 RNA의 증가는 실질적으로 HERV 단백질 증가에도 기여하는데 HIV 감염 환자의 CD4+와 CD8+ T-cell에서 HERV-K Gag 단백질이 발현된다는 것이 보고되었다[10]. HIV 환자의 소변 검사 결과 HERV-E Env 단백질의 양이 정상인에 비해 증가하는 것도 관찰되었다[20]. HERV-H의 transmembrane domain, HERV-K의 Pol의 일부 등 완전한 단백질이 아닌 부분 단백질도 HIV 감염 환자에서 발현된다는 것이 보고된 바 있다[18]. 하지만 이러한 HERV 단백질의 증가에도 불구하고 완성된 HERV 바이러스는 만들어 지지 못하는 것으로 밝혀졌다[2]. HERV 단백질의 증가가 대응하는 항체의 증가로 이어지는지는 확실하지 않다. 몇몇 연구에 의하면 HERV-K Gag나 Env의 항체 양을 HIV 감염 환자를 대상으

로 조사한 결과 유의성 있는 차이가 없었으나[5, 13, 34] 다른 연구에 의하면 HERV-K Env 대한 항체가 HIV 감염 환자에서 증가하고 있다[20]. 최근에는 HIV-1 감염에 의해 HERV-K의 Env transmembrane 단백질에 대한 항체가 늘어 나며 이것을 HIV-1 감염의 마커로 사용 할 수 있다는 주장도 대두되고 있다[22]. 항체 외에도 T-cell 반응에 관해서도 논란이 되고 있는데 HIV-1이 감염된 말초혈액 단핵세포에서 HERV-K Gag 와 Env 특이적 T-cell 반응이 관찰되어, T-cell에 의한 면역활동도 증가할 가능성을 제시하고 있는 반면[16] 다른 연구에 의하면 HIV-1에 의해 증폭된 HERV-K의 RNA들이 T-cell 반응을 억제하였다[26].

HIV에 의한 HERV 활성화의 작용기작

HIV 감염이 HERV 활성화를 유도하는 기작은 명확히 밝혀 지지는 않았지만 여러 가지 가설이 제기되고 있다. 우선, HIV의 감염이 CpG methylation을 해제하여 HERV와 HIV 모두를 활성화 시킬 가능성이 있다. 두 번째는 HIV 감염이 여러 transcription factor를 활성화시켜 이러한 transcription factor가 HERV 발현을 증가시키는 것이다. 실제 HIV-1 Tat 단백질이 HERV-K LTR에 결합하여 활성화 시키는 것이 보고되어 있다 [8]. HTLV-I 바이러스와 유사한 기능을 가진 Tax 단백질도 HERV-W 및 HERV-H를 비롯한 여러 HERV들의 LTR을 활성화 시킨다는 것이 잘 알려져 있다[31]. 이러한 직접적인 활성화 외에 간접적인 방법에 의한 활성화도 가능한데 예를 들면 HIV의 감염에 의해 면역체계가 파괴되면서 면역력 저하에 따라 HERV가 활성화 될 가능성도 제시되고 있다. 이렇게 증폭된 HERV 단백질들이 실제 HIV 단백질과 상호 작용을 할 가능성도 연구되고 있는데 HERV-K Gag 단백질이 HIV-1 Gag 단백질과 결합하여 HIV-1 복제의 late phase를 조절한다는 연구 결과가 이러한 가능성을 뒷받침해 준다[24]. 또 다른 연구 결과에 의하면 HERV-K18의 Envelope glycoprotein이 HIV-1에 matrix-specific fashion으로 삽입되어 HIV 바이러스의 일부로 사용되고 있음이 밝혀졌다[6]. 이러한 연구 결과와는 상반되게 HIV 감염에 의해 증폭된 HERV-K가 Neuron을 보호해주는 기능을 한다는 연구가 있는데 HERV-K(II) Env 단백질을 transfection에 의해 과 발현시키면 NGF와 BDNF의 발현이 증가되어 세포의 생존율이 높아지고 HIV-1 Vpr에 의해 유도 되는 neurotoxicity로부터 신경 세포를 보호해 준다는 것이다 [3]. 최근의 한 연구는 HIV가 증가시킨 HERV 단백질의 또 다른 역할을 제시하고 있는데 세포표면으로부터 바이러스 입자의 방출을 막는 세포내 단백질인 Tetherin을 HERV-K의 단백질이 저해함으로써 바이러스의 방출을 돕는다는 것이다[19]. Tetherin의 역할 저하는 선천성 면역에 큰 차이를 가져올 수 있어 HERV 단백질이 인체의 감염 양상에 변화를 가져올 가능성도 제기된다.

HERV 단백질을 이용한 HIV의 백신 개발

HIV 감염과 HERV 단백질의 상관관계를 고려하여 HERV 단백질들을 사용하여 HIV에 대한 백신으로 개발하고자 하는 노력이 여러 그룹에 의해 진행되고 있다. HERV-K에 특이적으로 반응하는 T-cell이 HIV-1/2과 SIV를 효과적으로 제거하는 것이 입증되었으며[15] HERV 단백질을 백신으로 사용 할 경우의 안전성 역시 확인 되었다[29]. 최근의 또 다른 연구에 의하면 HERV-K Ab가 HIV-1 감염 세포에 결합하여 항체의존적 세포독성 기전(Ab-dependent cellular cytotoxicity mechanism)으로 세포를 파괴한다는 것이 밝혀져 HERV를 백신으로 이용한 HIV의 치료의 가능성을 입증해 주고 있다[23].

결 론

위의 여러 연구 결과들을 종합해 볼 때 원시의 흔적으로만 생각되었던 HERV의 유전자나 단백질들이 HIV를 비롯한 바이러스 감염으로 인해 다시 발견되고 HERV 유래의 단백질들은 실제 활성을 지닌 바이러스와 복잡한 상호 작용을 하여 바이러스 증식에 직간접 적으로 관여함을 알 수 있다. 더 나아가 안전한 HERV 유래 단백질을 사용한 HIV 백신 개발이 활발하게 이루어지고 있어 HERV가 HIV 예방 및 치료에 크게 기여할 것으로 보여진다.

감사의 글

이 논문은 2010년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 미래유망융합기술과이오니아사업임(2014M3C1A3051981).

References

1. An, D. S., Xie, Y. and Chen, I. S. 2001. Envelope gene of the human endogenous retrovirus HERV-W encodes a functional retrovirus envelope. *J. Virol.* **75**, 3488-3489.
2. Bhardwaj, N., Maldarelli, F., Mellors, J. and Coffin, J. M. 2014. HIV-1 infection leads to increased transcription of human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) proviruses in vivo but not to increased virion production. *J. Virol.* **88**, 11108-11120.
3. Bhat, R. K., Rudnick, W., Antony, J. M., Maingat, F., Ellestad, K. K., Wheatley, B. M., Tonjes, R. R. and Power, C. 2014. Human endogenous retrovirus-K(II) envelope induction protects neurons during HIV/AIDS. *PLoS One* **9**, e97984.
4. Blomberg, J., Benachou, F., Blikstad, V., Sperber, G. and Mayer, J. 2009. Classification and nomenclature of endogenous retroviral sequences (ERVs): problems and recommendations. *Gene* **448**, 115-123.
5. Boller, K., Janssen, O., Schuldes, H., Tonjes, R. R. and Kurth, R. 1997. Characterization of the antibody response specific

- for the human endogenous retrovirus HTDV/HERV-K. *J. Virol.* **71**, 4581-4588.
6. Brinzevich, D., Young, G. R., Sebra, R., Ayllon, J., Maio, S. M., Deikus, G., Chen, B. K., Fernandez-Sesma, A., Simon, V. and Mulder, L. C. 2014. HIV-1 interacts with human endogenous retrovirus K (HML-2) envelopes derived from human primary lymphocytes. *J. Virol.* **88**, 6213-6223.
 7. Calattini, S., Betsem, E. B., Froment, A., Mauclere, P., Tortevoeye, P., Schmitt, C., Njouom, R., Saib, A. and Gessain, A. 2007. Simian foamy virus transmission from apes to humans, rural Cameroon. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 1314-1320.
 8. Contreras-Galindo, R., Almodovar-Camacho, S., Gonzalez-Ramirez, S., Lorenzo, E. and Yamamura, Y. 2007. Comparative longitudinal studies of HERV-K and HIV-1 RNA titers in HIV-1-infected patients receiving successful versus unsuccessful highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **23**, 1083-1086.
 9. Contreras-Galindo, R., Gonzalez, M., Almodovar-Camacho, S., Gonzalez-Ramirez, S., Lorenzo, E. and Yamamura, Y. 2006. A new Real-Time-RT-PCR for quantitation of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) RNA load in plasma samples: increased HERV-K RNA titers in HIV-1 patients with HAART non-suppressive regimens. *J. Virol. Meth.* **136**, 51-57.
 10. Contreras-Galindo, R., Lopez, P., Velez, R. and Yamamura, Y. 2007. HIV-1 infection increases the expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) *in vitro*. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **23**, 116-122.
 11. Gifford, R. J., Katzourakis, A., Tristem, M., Pybus, O. G., Winters, M. and Shafer, R. W. 2008. A transitional endogenous lentivirus from the genome of a basal primate and implications for lentivirus evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 20362-20367.
 12. Gilbert, C., Maxfield, D. G., Goodman, S. M. and Feschotte, C. 2009. Parallel germline infiltration of a lentivirus in two Malagasy lemurs. *PLoS Genetics* **5**, e1000425.
 13. Goedert, J. J., Sauter, M. E., Jacobson, L. P., Vessella, R. L., Hilgartner, M. W., Leitman, S. F., Fraser, M. C. and Mueller-Lantzsch, N. G. 1999. High prevalence of antibodies against HERV-K10 in patients with testicular cancer but not with AIDS. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **8**, 293-296.
 14. Jones-Engel, L., May, C. C., Engel, G. A., Steinkraus, K. A., Schillaci, M. A., Fuentes, A., Rompis, A., Chalise, M. K., Aggimarangsee, N., Feeroz, M. M., Grant, R., Allan, J. S., Putra, A., Wandia, I. N., Watanabe, R., Kuller, L., Thongsawat, S., Chaiwarith, R., Kyes, R. C. and Linial, M. L. 2008. Diverse contexts of zoonotic transmission of simian foamy viruses in Asia. *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 1200-1208.
 15. Jones, R. B., Garrison, K. E., Mujib, S., Mihajlovic, V., Aidarus, N., Hunter, D. V., Martin, E., John, V. M., Zhan, W., Faruk, N. F., Gyenes, G., Sheppard, N. C., Priumboom-Brees, I. M., Goodwin, D. A., Chen, L., Rieger, M., Muscat-King, S., Loudon, P. T., Stanley, C., Holditch, S. J., Wong, J. C., Clayton, K., Duan, E., Song, H., Xu, Y., SenGupta, D., Tandon, R., Sacha, J. B., Brockman, M. A., Benko, E., Kovacs, C., Nixon, D. F. and Ostrowski, M. A. 2012. HERV-K-specific T cells eliminate diverse HIV-1/2 and SIV primary isolates. *J. Clin. Invest.* **122**, 4473-4489.
 16. Jones, R. B., John, V. M., Hunter, D. V., Martin, E., Mujib, S., Mihajlovic, V., Burgers, P. C., Luider, T. M., Gyenes, G., Sheppard, N. C., Sengupta, D., Tandon, R., Yue, F. Y., Benko, E., Kovacs, C., Nixon, D. F. and Ostrowski, M. A. 2012. Human endogenous retrovirus K (HML-2) Gag- and Env-specific T-cell responses are infrequently detected in HIV-1-infected subjects using standard peptide matrix-based screening. *Clin. Vaccine Immunol.* **19**, 288-292.
 17. Kurth, R. and Bannert, N. 2010. Beneficial and detrimental effects of human endogenous retroviruses. *Int. J. Cancer* **126**, 306-314.
 18. Lawoko, A., Johansson, B., Rabinayaran, D., Pipkorn, R. and Blomberg, J. 2000. Increased immunoglobulin G, but not M, binding to endogenous retroviral antigens in HIV-1 infected persons. *J. Med. Virol.* **62**, 435-444.
 19. Lemaitre, C., Harper, F., Pierron, G., Heidmann, T. and Dewannieux, M. 2014. The HERV-K human endogenous retrovirus envelope protein antagonizes Tetherin antiviral activity. *J. Virol.* **88**, 13626-13637.
 20. Lower, R., Lower, J. and Kurth, R. 1996. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 5177-5184.
 21. McIntosh, E. M. and Haynes, R. H. 1996. HIV and human endogenous retroviruses: an hypothesis with therapeutic implications. *Acta. Biochim. Pol.* **43**, 583-592.
 22. Michaud, H. A., de Mulder, M., SenGupta, D., Deeks, S. G., Martin, J. N., Pilcher, C. D., Hecht, F. M., Sacha, J. B. and Nixon, D. F. 2014. Trans-activation, post-transcriptional maturation, and induction of antibodies to HERV-K (HML-2) envelope transmembrane protein in HIV-1 infection. *Retrovirology* **11**, 10.
 23. Michaud, H. A., SenGupta, D., de Mulder, M., Deeks, S. G., Martin, J. N., Kobie, J. J., Sacha, J. B. and Nixon, D. F. 2014. Cutting edge: An antibody recognizing ancestral endogenous virus glycoproteins mediates antibody-dependent cellular cytotoxicity on HIV-1-infected cells. *J. Immunol.* **193**, 1544-1548.
 24. Monde, K., Contreras-Galindo, R., Kaplan, M. H., Markovitz, D. M. and Ono, A. 2012. Human endogenous retrovirus K Gag coassembles with HIV-1 Gag and reduces the release efficiency and infectivity of HIV-1. *J. Virol.* **86**, 11194-11208.
 25. Ogata, T., Okui, N., Sakuma, R., Kobayashi, N. and Kitamura, Y. 1999. Integrase of human endogenous retrovirus K-10 supports the replication of replication-incompetent Int- human immunodeficiency virus type 1 mutant. *Jpn. J. Infect. Dis.* **52**, 251-252.
 26. Ormsby, C. E., Sengupta, D., Tandon, R., Deeks, S. G., Martin, J. N., Jones, R. B., Ostrowski, M. A., Garrison, K. E., Vazquez-Perez, J. A., Reyes-Teran, G. and Nixon, D. F. 2012. Human endogenous retrovirus expression is inversely associated with chronic immune activation in HIV-1 infection. *PLoS One.* **7**, e41021.
 27. Padow, M., Lai, L., Fisher, R. J., Zhou, Y. C., Wu, X., Kappes,

- J. C. and Towler, E. M. 2000. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 containing HERV-K protease. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **16**, 1973-1980.
28. Priet, S., Gros, N., Navarro, J. M., Boretto, J., Canard, B., Querat, G. and Sire, J. 2005. HIV-1-associated uracil DNA glycosylase activity controls dUTP misincorporation in viral DNA and is essential to the HIV-1 life cycle. *Mol. Cell* **17**, 479-490.
29. Sacha, J. B., Kim, I. J., Chen, L., Ullah, J. H., Goodwin, D. A., Simmons, H. A., Schenkman, D. I., von Pelchrzim, F., Gifford, R. J., Nimityongskul, F. A., Newman, L. P., Wildeboer, S., Lappin, P. B., Hammond, D., Castrovinci, P., Piaskowski, S. M., Reed, J. S., Beheler, K. A., Tharmanathan, T., Zhang, N., Muscat-King, S., Rieger, M., Fernandes, C., Rumpel, K., Gardner, J. P., 2nd, Gebhard, D. H., Janies, J., Shoieb, A., Pierce, B. G., Trajkovic, D., Rakasz, E., Rong, S., McCluskie, M., Christy, C., Merson, J. R., Jones, R. B., Nixon, D. F., Ostrowski, M. A., Loudon, P. T., Pruiimboom-Brees, I. M. and Sheppard, N. C. 2012. Vaccination with cancer- and HIV infection-associated endogenous retrotransposable elements is safe and immunogenic. *J. Immunol.* **189**, 1467-1479.
30. Switzer, W. M., Bhullar, V., Shanmugam, V., Cong, M. E., Parekh, B., Lerche, N. W., Yee, J. L., Ely, J. J., Boneva, R., Chapman, L. E., Folks, T. M. and Heneine, W. 2004. Frequent simian foamy virus infection in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *J. Virol.* **78**, 2780-2789.
31. Toufaily, C., Landry, S., Leib-Mosch, C., Rassart, E. and Barbeau, B. 2011. Activation of LTRs from different human endogenous retrovirus (HERV) families by the HTLV-1 tax protein and T-cell activators. *Viruses* **3**, 2146-2159.
32. Towler, E. M., Gulnik, S. V., Bhat, T. N., Xie, D., Gustschina, E., Sumpter, T. R., Robertson, N., Jones, C., Sauter, M., Mueller-Lantzsch, N., Debouck, C. and Erickson, J. W. 1998. Functional characterization of the protease of human endogenous retrovirus, K10: can it complement HIV-1 protease? *Biochemistry* **37**, 17137-17144.
33. van der Kuy, A. C. 2012. HIV infection and HERV expression: a review. *Retrovirology* **9**, 6.
34. Vogetseder, W., Dumfahrt, A., Mayersbach, P., Schonitzer, D. and Dierich, M. P. 1993. Antibodies in human sera recognizing a recombinant outer membrane protein encoded by the envelope gene of the human endogenous retrovirus K. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **9**, 687-694.
35. Yan, N., O'Day, E., Wheeler, L. A., Engelman, A. and Lieberman, J. 2011. HIV DNA is heavily uracilated, which protects it from autointegration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 9244-9249.
36. Yang, J., Bogerd, H. P., Peng, S., Wiegand, H., Truant, R. and Cullen, B. R. 1999. An ancient family of human endogenous retroviruses encodes a functional homolog of the HIV-1 Rev protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 13404-13408.

초록 : 인간 내성 리트로 바이러스(HERV)와 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)의 상관관계

옥미선¹ · 김희수³ · 차희재^{1,2*}

(¹고신대학교 의과대학 기생충학 유전학 교실, ²고신대학교 의과대학 의과학 연구소, ³부산대학교 자연과학대학 생명과학과)

수백만 년 전부터 인간의 유전체에는 retrovirus의 유전자들이 삽입되기 시작하였다. 이러한 retrovirus의 유전자들은 결실 혹은 nonsense mutation 등 여러 영향으로 지금은 더 이상 활동성 있는 바이러스로서의 역할을 못하는 흔적으로만 남아 있는 형태로 존재하며 이러한 내생(endogenous) retrovirus를 human endogenous retrovirus (HERV)라 부른다. HERV의 각 유전자들은 완성된 활동성을 지닌 바이러스를 만들어 내지는 못하지만 여전히 부분적으로 발현이 가능하고 심지어는 바이러스 particle 까지 만들어지는 것이 관찰되었다. 이러한 내성 retrovirus에 반해 실질적으로 감염되고 활동하여 질병을 야기하는 외인성(exogenous) retrovirus들이 있는데 이 중 human immunodeficiency virus (HIV)는 인간의 생명을 위협하는 대표적 바이러스로 가장 많이 연구되고 있는 바이러스 중의 하나이다. 최근 흔적으로만 존재하는 것으로 보고된 HERV가 실질적으로 활성화된 바이러스인 HIV의 감염에 의해 활성화되고 발현이 증가할 뿐 아니라 HIV 감염의 여러 과정에 관여하고 있다는 연구 결과가 보고되고 있다. 또한 이러한 현상을 이용하여 HIV의 백신 및 치료 방법으로 HERV를 이용하고자 하는 시도가 활발히 이루어지고 있다. 이 리뷰에서는 HIV 감염에 의한 HERV의 활성화 및 관련 상호 기작에 관한 연구를 소개하고 HERV를 이용한 HIV의 백신 및 치료제 개발을 위한 시도들을 함께 소개하고자 한다.