

総 説

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)やその他のレトロウイルスの 増殖機構におけるポリ ADP リボース合成酵素の役割

奈良県立医科大学学生化学教室

亀 岡 正 典

THE ROLES OF POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE IN THE REPLICATION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS(HIV) AND OTHER RETROVIRUSES

MASANORI KAMEOKA

Department of Biochemistry, Nara Medical University

Received January 23, 2002

抄 録：AIDS の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)やその他のレトロウイルスの生活環の複数の増殖ステップに、ポリ ADP リボース合成酵素(PARP)が制御因子として関わっている。その制御機構を明らかにすることは、新たな AIDS 治療薬を開発する手がかりとなりうるものである。

Key words : AIDS, HIV, PARP, poly(ADP-ribosyl) ation, retrovirus

レトロウイルスとは：

レトロウイルス(Retrovirus)とは、Reverse transcriptase containing oncovirus の略称であり、逆転写酵素を持ち、一本鎖 RNA を遺伝子とするウイルスの総称である。古くはニワトリやマウスなどに白血病や肉腫を引き起こすウイルスとして発見され、一般的に細胞を癌化させるウイルスと認識されてきた。しかし、全てが腫瘍ウイルスというわけではなく、現在では腫瘍をおこすオンコウイルス、AIDS などの変成疾患を引き起こすレンチウイルス、および病原性が明確となっていないスプーマウイルスの3つの亜群に分けられている。レトロウイルスの中で、ヒト疾患との関わりが知られているものとしては、ヒト T 細胞白血病(ATL)や熱帯性痲痺性脊髄麻痺(TSP)の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV)と、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)が挙げられる。

HIV 感染から AIDS 発症にいたる経路と治療法の現状について：

HIV はレトロウイルス科レンチウイルス亜科に属するウイルスで、今なお世界中に蔓延し、3千6百万人が感染していることが報告されている(2000年の統計値)¹⁾。HIV に感染すると、一過性のウイルス血症(急性感染期)を経て、末梢血中のウイルスは、宿主免疫応答により、一旦、検出限界以下まで駆逐される。その後、平均9.8年におよぶ長期間の無症候性キャリア期(AC期)を経て、免疫機構が破綻し AIDS 発症に至る。この AC 期から AIDS 期への移行に関して、宿主免疫機構が破綻するメカニズムは長年不明のままであった。しかし近年、AC 期においても HIV はリンパ組織などで局所的に活発に増殖し、免疫機構の司令塔であり、かつ HIV の主な宿主細胞である CD4 陽性リンパ球を絶えず破壊し続けていることが報告されている²⁾。そしてウイルスと CD4 陽性リンパ球はともに、破壊された量を補う為に猛烈な生産を続け、見かけ上は定常状態であるものの、実は AC 期においてもウイルスと細胞の間で壮絶な争いが繰り返されていることが明らかとなった。CD4 陽性リンパ球の生産量がウイルス生産量に追いつかなくなり、圧倒され始

めると免疫機構が破綻し、AIDS 発症に至る。このような知見により、AIDS 病態の進行とウイルスの絶対増殖量の間には相関関係が認められることがわかり、HIV-1 増殖を抑制する薬剤の投与により、AIDS 病態を改善あるいは遅延させることが明らかとなった。そして、逆転写酵素やウイルスプロテアーゼを標的にした、いわゆる「強力な抗レトロウイルス薬剤による化学療法」(highly active antiretroviral therapy : HAART)が開発され、AIDS はもはや「不治の病」ではなく、「制御可能な疾患」となりつつある⁹⁾。しかし、一方でこの HAART 療法にも薬剤耐性株の出現問題、潜伏感染したウイルスには薬剤が効かないなどの欠点明らかとなり、完全な治療法ではない。そこでウイルス生活環のいろいろな増殖ステップを標的とする新たな抗 HIV 薬剤を早急に開発し、一刻も早くこの HAART 療法との併用を可能とし、ウイルスを駆逐する方法を確立することが望まれている。

新たな作用機序を持つ抗 HIV 治療法を開発する為には、ウイルスの増殖機構の解明が不可欠である。我々は、細胞の核内に存在する酵素群が HIV-1 の増殖制御機構にどのように関与しているかを解析する過程において、ポリ ADP リボース合成酵素 (PARP) の量に差が認められる U937 細胞由来のサブクローン間では、HIV-1 増殖スピードと PARP の量とが相関すること^{4,5)}、また PARP の特異的阻害剤を処理した細胞株や PARP 欠損細胞株では、HIV-1 の転写活性が低くなること⁶⁾を見いだした。PARP は DNA 代謝をともなう様々な核内イベントに関与していることが明らかになってきており(後述)、レトロウイルス生活環のいくつかの増殖ステップへの関与が報告されている。これらの作用機序を明らかにできれば、新たな AIDS 治療薬の開発の糸口を掴む手がかりとなる可能性がある。そこで今回、PARP とレトロウイルスの増殖制御機構の関連に焦点をあて、関係する報告を紹介する。なお、現在ポリ ADP リボシル化修飾反応を触媒する複数の酵素が報告されているが⁷⁾、この総説では、ポリ ADP リボシル化修飾反応を触媒する酵素として最初に発見された PARP (現在 PARP-1 と呼ぶことが提唱されているもの)を、以下 PARP という名前で示す。

PARP の性状について :

PARP は発見されて以来、約 30 年が経過している核内酵素で、蛋白質の翻訳後修飾反応の一つであるポリ ADP リボシル化修飾反応を触媒する⁸⁾。この修飾反応が DNA 損傷を受けた細胞で著明に上昇すること、また酵素である PARP が DNA 切断部位に強い親和性を示すこと、さらに切断された DNA 間の再結合に関わることから、

PARP は DNA 修復に関与する事が示唆されてきた。近年、様々なアプローチ、すなわち細胞への阻害剤投与やアンチセンス RNA の発現、遺伝子ノックアウトマウスの開発などによる、この酵素の機能に関する解析が精力的に行われ、PARP は DNA 修復機構以外においても、細胞死、DNA 複製、遺伝子発現をはじめとする様々な DNA 代謝反応に関わる酵素であることが明らかとなった⁹⁾。PARP の主な基質は、核内に存在する核酸結合蛋白質であり、ポリ ADP リボシル化修飾反応を受けた基質は、ADP リボース鎖のもつマイナスチャージにより、その機能に変化が出る。一般的に核酸への結合能を失ったり、クロマチン構造に変化が出たりする。このような修飾反応を受ける基質として、PARP 自身の自己修飾反応をはじめとして、ヒストン群や HMG グループに属する蛋白質およびトポイソメラーゼや Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 依存性エンドヌクレアーゼなどの核内酵素が挙げられる⁹⁾。最近、PARP のアポトーシスにおける役割として、アポトーシス誘導時に染色体 DNA の断片化を引き起こす DNA 分解酵素 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 依存性エンドヌクレアーゼをポリ ADP リボシル化することにより、その働きを抑制する^{10,11)}といった抗アポトーシス機能を担っていることが明らかになった¹²⁾。また一方、遺伝子発現・転写機構に関わる転写因子群に PARP の基質が次々と発見され、特定の遺伝子からの転写発現機構における PARP の役割も注目されている⁹⁾。

HIV 生活環と PARP の作用点について :

次に前期過程と後期過程に二分される HIV の生活環¹³⁾を簡単に説明する(図 1)。まず前期過程はウイルス粒子の細胞表面への吸着に始まり、プロウイルス DNA の宿主細胞染色体へのインテグレーションで完結する。HIV の外皮糖蛋白質 (gp120) が宿主細胞表面の CD4 分子に吸着すると、gp120 分子の構造変化が起こり、引き続き共受容体であるケモカインレセプター (CXCR4 あるいは CCR5) との結合が起こる。その後、細胞膜とウイルス膜が融合し、ウイルス RNA を包み込んだ nucleoprotein 複合体が脱殻され、細胞質中に放出される。この複合体にはウイルス持ち込み酵素である逆転写酵素およびインテグラーゼが含まれ、核に輸送される過程において、逆転写酵素による 1 本鎖 RNA ゲノムを鋳型とした 2 本鎖ウイルス DNA の合成(逆転写反応)がおこなわれ、そして前期過程の最終段階である染色体 DNA へのウイルス 2 本鎖 DNA ゲノムのインテグレーション(挿入)反応が、インテグラーゼによりおこなわれる。

次に後期過程は、細胞の染色体 DNA に挿入されたプ

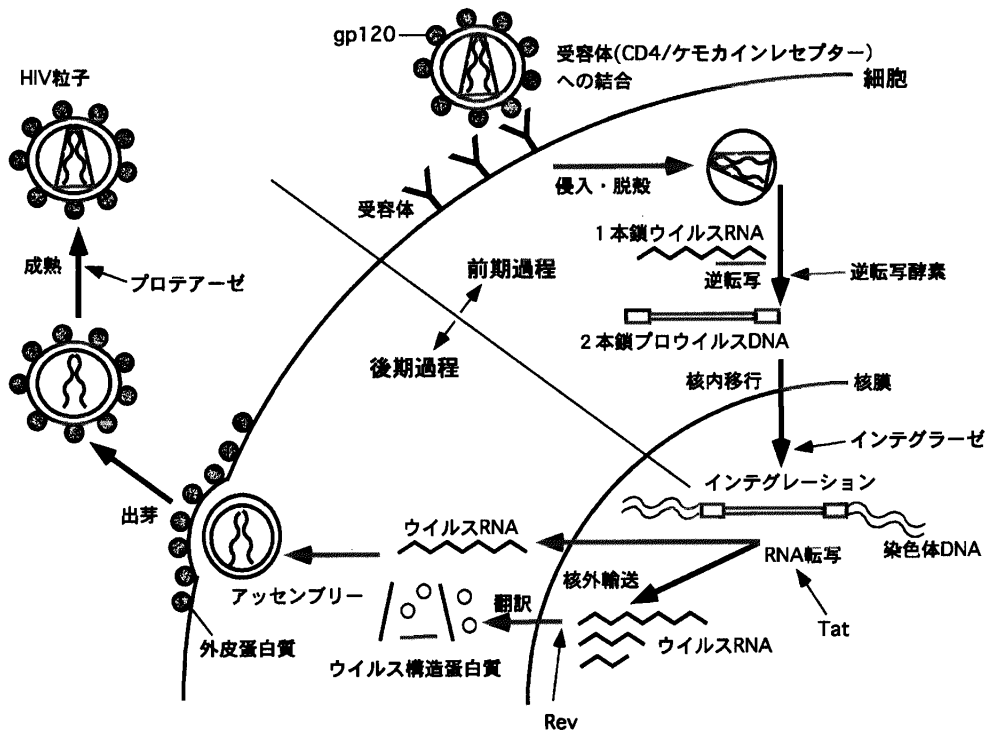


図1. HIVの生活環は、大きく前期過程と後期過程にわけられる。各増殖ステップには、ウイルス由来および宿主由来の蛋白質が関わっている(本文参照)。

ロウイルスゲノムからのRNA転写発現とプロセッシングに始まり、ウイルス蛋白質の翻訳、修飾およびアッセンブリーを経て、子孫ウイルス粒子の細胞外への出芽で終了する。ウイルスゲノムDNAの5'末LTRには、宿主細胞遺伝子の転写調節因子が結合する部位が存在する。この部分でRNAポリメラーゼIIおよび基礎転写因子群を含む転写開始複合体が形成されウイルスRNA転写が開始する。この時、転写開始複合体の形成、プロモータークリアランスおよび転写伸張反応の安定化にHIVの持つ転写活性化因子であるTatが重要な役割を担っている¹⁰⁾。ここで合成され、スプライシング修飾をうけたウイルスRNAは細胞質に運ばれ、種々のウイルス蛋白質に翻訳される。このとき、ウイルスRev蛋白質はウイルスRNAの安定化および核外輸送に働くとの認識が一般的である。翻訳されたウイルス構造蛋白質、Gag、Gag-Pol前駆蛋白質および外皮糖蛋白質によりHIV粒子が形成され、感染細胞から放出される。この後、新規に合成されたウイルス粒子中では、プロテアーゼ消化によるウイルス粒子の成熟が進み、Gag-pol前駆蛋白質より成熟したインテグラーゼや逆転写酵素が現れ、最終的に感染性をもったHIV粒子となる。

このようなHIV生活環の中で、PARPがその制御に関与する可能性のある増殖ステップとして、逆転写反応、インテグレーション反応およびウイルスRNA転写・翻訳過程などの核酸代謝が関わる過程が挙げられる。そこで次にその詳細について、1) 逆転写反応過程における鋳型・プライマーハイブリッド鎖とPARPとの結合によるDNA伸張反応の阻害、2) PARPによるインテグレーション反応の促進効果、3) PARPによるHIV-1LTR内プロモーターを介したウイルスRNA転写の促進効果の3点とそれに関連する報告を順を追って紹介していく。

逆転写反応過程：

逆転写反応はレトロウイルス増殖に必須な過程で、HAART療法で用いられる薬剤の標的の一つである。ウイルスRNAゲノムの逆転写反応は、1本鎖RNAを鋳型としたマイナス鎖DNAの合成とそれに引き続くRNaseH活性によるゲノムRNAの消化およびプラス鎖DNAの合成から成る。この逆転写反応の測定方法の一つに、polyA鎖とoligodTを鋳型およびプライマーとして用いる方法がある。この測定系を用いて、Bukiらは精製PARP蛋白質がRNA-DNA hybrid鎖に結合して、HIV

および Moloney murine leucosis virus の逆転写酵素による DNA 合成反応を阻害することを報告した¹⁵⁾。またウイルス RNA ゲノム 5' 末に位置するステムループ構造である TAR は、Tat による HIV 転写活性化において重要な役割を担う¹⁶⁾とともに、逆転写反応にも関与していることが報告されている¹⁶⁾が、この部位に PARP が結合するとの報告もなされている¹⁷⁾。これらの報告により、PARP 自身がウイルス RNA あるいは逆転写反応過程の RNA/DNA ハイブリッド鎖に結合すること、そして逆転写反応に対して抑制的に働く可能性が示唆される。しかしまだ報告数に限りがあり、更なる解析が望まれる。尚、PARP の逆転写反応過程への関与を解析するに際し、レトロウイルスの逆転写反応は、ウイルス粒子の中ですでに始まること¹⁸⁾、また逆転写反応は nucleoprotein 複合体が新たに感染した細胞内で、細胞質から核に移行していく過程で大部分が終了するが、この時期、ウイルス RNA ゲノムはヌクレオカプシド蛋白質 NCp7 により、RNase 類の攻撃から保護されているとの説がある¹⁹⁾ことから、PARP がレトロウイルス粒子中に取り込まれるのか否か、また nucleoprotein 複合体と何らかの相互作用が可能なのかを含めた解析が必要と思われる。

インテグレーション過程：

レトロウイルスのインテグレーション反応は、2本鎖ゲノム DNA 末端および染色体遺伝子の切断、ライゲーション反応および DNA 修復といった過程を経て完了する。ウイルスのインテグラーゼにはインテグレーション反応の最終段階に必要な DNA 修復機能が備わっていないとの一般認識がなされていることから、この DNA 修復には、未同定の細胞性因子の関与が想定されている。一方、PARP は DNA 損傷に伴い、著しくその酵素活性が上昇すること、DNA 損傷部位への親和性を持っていること、さらに塩基除去修復による DNA 修復に関与していることが提唱されている。Sato らは、PARP が DNA strand break に結合すること、その後自己修飾反応により DNA 鎖から離れる時には DNA 修復に関わる酵素が損傷部位にアクセスして、DNA 修復が行われることを *in vitro* の系で証明した²⁰⁾。またこの PARP の働きは、DNA strand break の起きた箇所での、偶発的な相同組換えによる遺伝子変異を抑える役割を担うことが提唱されているが、この説は、相同組換えを介する姉妹染色单体交換や抗体クラススイッチなどの効率が PARP の抑制により上昇するとの知見とも一致するものである^{21,22,23)}。一方、外来遺伝子の細胞内の存続に関して、Farzaneh らは、プラスミド遺伝子の細胞への導入実験をおこなう際

に、PARP 阻害剤で処理すると外来遺伝子の導入による薬剤耐性細胞の出現率(コロニー形成数)が減少することを報告した²⁴⁾。この解析結果は、外来遺伝子の存在維持に PARP が関わっていることを示唆している。その後、PARP 阻害剤を処理すると、プラスミド遺伝子²⁵⁾やレトロベクター²⁶⁾の染色体へのインテグレーションが阻害されることも報告された。すなわち、PARP は、上記のように相同組換えを抑制する働きと併せて、レトロウイルス DNA のインテグレーション反応のような非同相組換えを促進する働きをもつことが示唆される。なお、これらの報告に認められる共通点として、解析に PARP の阻害剤を用いている点が挙げられるが、同様の薬剤による PARP の抑制が、HIV-1 のインテグレーションには影響を持たないとの相反する報告もなされている²⁷⁾。しかし、また一方で PARP 遺伝子を欠損させたノックアウトマウス由来の PARP^{-/-}細胞では、HIV-1 インテグレーション効率が激減するとの報告もなされ²⁸⁾、PARP の存在あるいはその酵素活性がなんらかの形でレトロウイルスのインテグレーション反応を促進することは間違いなさそうである。

RNA 転写・翻訳過程：

レトロウイルスの生活環において、宿主染色体に挿入されたレトロウイルス遺伝子からの RNA 転写発現は、宿主細胞の RNA ポリメラーゼ II による転写機構を利用している。現在、様々な遺伝子発現系が PARP により制御されていることを示す知見が蓄積しているので、まずこれらの報告をまとめて紹介する。Roeder らの研究グループは、活性化依存的な RNA ポリメラーゼ II による転写に関わる因子の精製を進める過程において、因子の一つである TFIIC を精製し、それが PARP であることを報告した²⁹⁾。またこの TFIIC (PARP) により、非特異的な、DNA 損傷部位からの RNA 転写が抑制されるとの解析もなされ、PARP が非特異的な転写を抑制するという形で、プロモーター特異的な RNA 転写を間接的に促進する補助因子として働いていることが提唱された。しかしその後、PARP の発現をアンチセンス RNA の発現により抑制すると MHC HLA class II 分子の発現が、RNA 転写の過程で抑制されること³⁰⁾や、活性化依存的な RNA ポリメラーゼ II による RNA 転写を活性化する因子 (co-activator PC1) も実は PARP であることなどが報告された³¹⁾。さらに近年、PARP と特定の転写因子との相互作用に関して、PARP が B-MYB³²⁾、AP-2³³⁾ と特異的に会合し、これらの転写因子の補助因子として働いていることや、PARP による転写因子群のポリ ADP リボシル化反

応は転写を沈静化させる働きを持つことを示唆する報告^{34, 35)}がなされている。またレチノイン酸レセプターと会合してリガンド依存的な転写調節に働いていること³⁶⁾も報告された。さらに PARP と転写因子間の蛋白質間相互作用以外にも、PARP がプロモーター領域に存在する特定の塩基配列を認識する可能性が、MCAT-1 element を介する筋肉細胞特異的な転写³⁷⁾や Reg gene 転写³⁸⁾、CXCL1 遺伝子発現³⁹⁾などに関して報告されている。このように、PARP が特定の遺伝子配列や転写因子との特異的な会合を介して、様々な遺伝子からの RNA 転写の制御機構に直接的に関わっていることを示す知見が蓄積しつつある。

次にレトロウイルスの遺伝子発現における PARP の役割についての報告を紹介する。HIV 遺伝子発現では、様々な免疫反応やウイルス増殖の際に働く転写因子である NF- κ B が重要な役割を担っている¹⁴⁾。この NF- κ B 依存的なプロモーター活性に関して、PARP 遺伝子ノックアウトマウス由来の細胞や PARP 欠損細胞、あるいは PARP 阻害剤を処理した細胞では、その転写活性が顕著に減弱していること、すなわち NF- κ B を介するプロモ-

ーターの活性化に PARP の存在が必須であることを示唆する報告が多数なされている⁴⁰⁻⁴⁶⁾。我々はこの NF- κ B 依存的な転写活性化に PARP が関わる点について、HIV 遺伝子発現機構の詳細を明らかにする観点から特に注目している。またこれ以外にも、PARP やポリ ADP リボース代謝がレトロウイルス遺伝子発現に関与していることを示す報告として、mouse mammary tumor virus (MMTV) のグルココルチコイド依存的な転写活性化の系では、HMG グループに属する蛋白質からのポリ ADP リボース鎖の解離に相関する形で MMTV の転写活性化が観察されること⁴⁷⁾、PARP の阻害剤により MMTV の転写活性化が誘導されること⁴⁸⁾などが報告されている。さらに、ポリ ADP リボース鎖を分解する酵素である Poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) の阻害剤処理により、ポリ ADP リボース鎖の分解を抑制すると、MMTV⁴⁹⁾や HIV-1⁵⁰⁾の転写活性化が抑制されるとの報告もなされている。一方、HIV-1 潜伏感染細胞からのフォルボールエステル依存的な HIV-1 転写活性化は、PARP の阻害剤により抑制されることを我々は報告した⁴¹⁾。また Anderson らは、Tax 依存的な HTLV-1 プロ

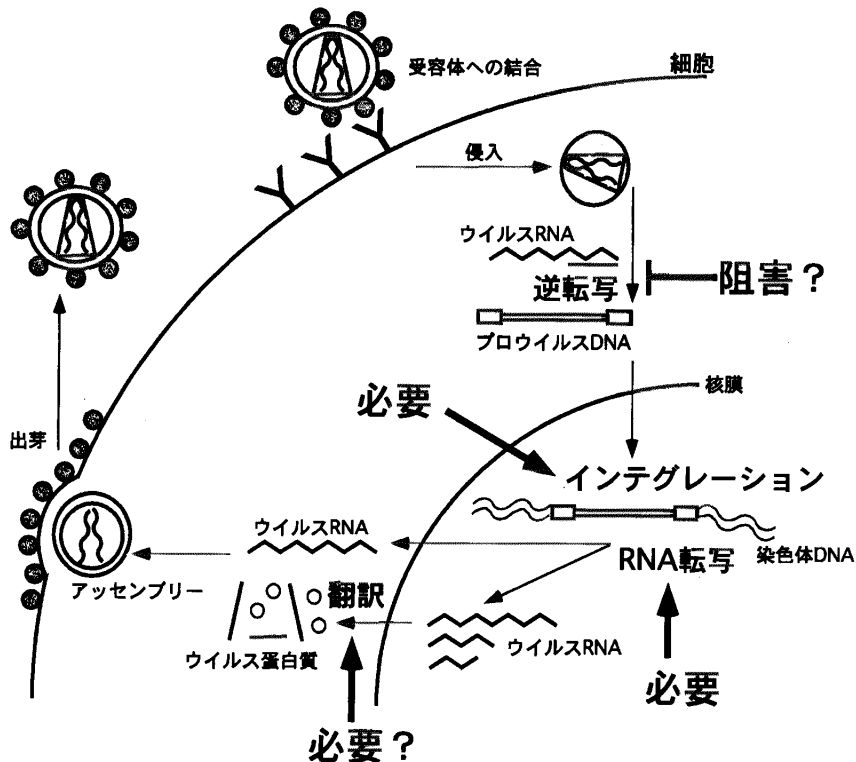


図2. HIV 生活環の中の複数の増殖ステップに PARP が関与している可能性がある。まず PARP の存在あるいはその酵素活性が必要とされる増殖ステップとして、インテグレーション過程とウイルス RNA 転写過程が挙げられる。また、これ以外にも、逆転写過程や RNA 転写後の翻訳過程への関与の可能性を示す報告もなされている。

モーターの活性化に必要な細胞因子の一つがPARPであることを報告している⁵¹⁾。これらの報告をまとめると、PARPおよびポリADPリボース代謝はレトロウイルスの遺伝子発現の制御に多様な局面から関与している可能性がある。今後、その作用点に関して、PARP蛋白質自体が何らかのアダプター分子や分子シャペロンとして特定の蛋白質や核酸と会合することや、特定の転写調節因子がPARPによりポリADPリボシル化修飾を受けて活性調節されること、またPARGの働きも含めポリADPリボース代謝により転写のon/offが行われていることなどの全ての可能性を考慮して、その全体像を明らかにすることが望まれる。最後にHIV-1 mRNAから蛋白質への翻訳機構へのPARPの関与に関して、Yamagoeらは、UV依存的なHIV-1遺伝子発現がPARP抑制により転写レベルではなく翻訳レベルで抑制されることを報告している⁵²⁾。この知見はPARPのリボゾームにおける存在を示唆する報告⁵³⁾がなされていることを考え併せると、PARPによる蛋白質の翻訳過程の制御に関して、PARPの核外での新たな役割が見つかる可能性を含んでいる。

さいごに：

今回、PARPがレトロウイルスの増殖機構に関与している可能性について、現在報告されている論文を集めてみた。その結果、レトロウイルス生活環の複数の増殖ステップにPARPが関与している可能性があることがわかった(図2)。ただし現時点で、報告されている論文の数には限りがあり、各増殖ステップにおけるPARPの役割について、慎重にその評価を進めていく必要があると思われる。現在、PARPの存在およびポリADPリボシル化反応の生理的な意義に関して、特に細胞遺伝子からのRNA転写機構における新たな制御機構が次々と明らかになってきた。今後PARPの生理活性の全貌を明らかにするとともに、そのレトロウイルスの増殖制御機構への関わりを明らかにすることは、レトロウイルスの感染により引き起こされる疾患、AIDSやガンを標的とした新たな治療方法を開発する手がかりを掴む可能性を秘めていると考えられる。

文 献

- Piot, P., Bartos, M., Ghys, P. D., Walker, N. and Schwartländer, B. : The global impact of HIV/AIDS. *Nature* **410** : 968-937, 2000.
- McCune, J. M. : The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* **410** : 974-979, 2000.
- Richman, D. D. : HIV chemotherapy. *Nature* **410** : 995-1001, 2000.
- Kameoka, M., Kimura, T., Okada, Y., Fujinaga, K., Nakaya, T., Kishi, M. and Ikuta, K. : High susceptibility of U937-derived subclone to infection with human immunodeficiency virus type 1 is correlated with virus-induced cell differentiation and superoxide generation. *Immunopharmacol.* **30** : 89-101, 1995.
- Tanaka, Y., Yoshihara, K., Kojima, K., Itaya, A., Kameoka, M., Ikuta, K. and Kamiya, T. : Poly(ADP-ribose) polymerase activity in various U937 cell subclones with different susceptibility to HIV-1 infection : Its dramatic decrease following persistent virus infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **213** : 161-168, 1995.
- Kameoka, M., Tanaka, Y., Ota, K., Itaya, A. and Yoshihara, K. : Poly(ADP-ribose) polymerase is involved in PMA-induced activation of HIV-1 in U1 cells by modulating the LTR function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **262** : 285-289, 1999.
- Smith, S. : The world according to PARP. *Trends Biochem. Sci.* **26** : 174-179, 2001.
- Nishizuka, Y., Ueda, K., Yoshihara, K., Yamamura, H., Takeda, M. and Hayaishi, O. : Enzymic adenosine diphosphoribosylation of nuclear proteins. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **34** : 781-786, 1969.
- D'Amours, D., Desnoyers, S., D'Silva, I. and Poirier, G. G. : Poly(ADP-ribose)ylation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem. J.* **342** : 249-268, 1999.
- Yoshihara, K., Tanigawa, Y., Burzio, L. and Koide, S. S. : Evidence for adenosine diphosphate ribosylation of Ca²⁺, Mg²⁺-dependent endonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **72** : 289-293, 1975.
- Tanaka, Y., Yoshihara, K., Itaya, A., Kamiya, T. and Koide, S. S. : Mechanism of the inhibition of Ca²⁺, Mg²⁺-dependent endonuclease of bull seminal plasma induced by ADP-ribosylation. *J. Biol. Chem.* **259** : 6579-6585, 1984.
- Boulares, A. H., Zoltoski, A. J., Contreras, F. J., Yakovlev, A. G., Yoshihara, K. and

- Smulson, M. E.** : Regulation of DNAS1L3 Endonuclease Activity by Poly(ADP-ribosyl)ation during Etoposide-induced Apoptosis. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 cleavage in endonuclease activation. *J. Biol. Chem.* **277** : 372-378, 2002.
- 13) **Luciw, P. A.** : Human immunodeficiency viruses and their replication. In *Fields Virology* (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., eds.), 3rd ed., Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, pp. 1881-1952, 1996.
- 14) **Jones, K. A. and Peterlin, B. M.** : Control of RNA initiation and elongation at the HIV-1 promoter. *Annu. Rev. Biochem.* **63** : 717-743, 1994.
- 15) **Buki, K. G., Bauer, P. I. and Kun, E.** : Inhibitory binding of adenosine diphosphoribosyl transferase to the DNA primer site of reverse transcriptase templates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **180** : 496-503, 1991.
- 16) **Harrich, D., Ulich, C. and Gaynor, R. B.** : A critical role for the TAR element in promoting efficient human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription. *J. Virol.* **70** : 4017-4027, 1996.
- 17) **Yung, T. M. and Satoh, M. S.** : Functional competition between poly(ADP-ribose) polymerase and its 24-kDa apoptotic fragment in DNA repair and transcription. *J. Biol. Chem.* **276** : 11279-11286, 2001.
- 18) **Trono, D.** : Partial reverse transcripts in virions from human immunodeficiency and murine leukemia viruses. *J. Virol.* **66** : 4893-4900, 1992.
- 19) **Darlix, J. L., Lapadat-Tapolsky, M., de Rocquigny, H. and Roques, B. P.** : First glimpses at structure-function relationships of the nucleocapsid protein of retroviruses. *J. Mol. Biol.* **254** : 523-537, 1995.
- 20) **Satoh, M. S. and Lindahl, T.** : Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature.* **356** : 356-358, 1992.
- 21) **Chatterjee, S., Berger, S. J. and Berger, N. A.** : Poly(ADP-ribose) polymerase : a guardian of the genome that facilitates DNA repair by protecting against DNA recombination. *Mol. Cell. Biochem.* **193** : 23-30, 1999.
- 22) **Oikawa, A., Tohda, H., Kanai, M., Miwa, M. and Sugimura, T.** : Inhibitors of poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase induce sister chromatid exchanges. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **97** : 1311-1316, 1980.
- 23) **Shockett, P. and Stavnezer, J.** : Inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase increase antibody class switching. *J. Immunol.* **151** : 6962-6976, 1993.
- 24) **Farzaneh, F., Panayotou, G. N., Bowler, L. D., Hardas, B. D., Broom, T., Walther, C. and Shall, S.** : ADP-ribosylation is involved in the integration of foreign DNA into the mammalian cell genome. *Nucleic Acids Res.* **16** : 11319-11326, 1988.
- 25) **Hardas, B. S., Braz, M. J. and Farzaneh, F.** : ADP-ribosylation is involved in the integration of exogenous DNA into the mammalian cell genome, but is not required for the episomal replication or expression of autonomously replicating plasmids. In *ADP-Ribosylation Reactions* (Poirier, G. L. and Moreau, P., eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 113-117, 1992.
- 26) **Gäken, J. A., Tavassoli, M., Gan, S. U., Vallian, S., Giddings, I., Darling, D. C., Galea-Lauri, J., Thomas, M. G., Abedi, H., Schreiber, V., Menissier-de Murcia, J., Collins, M. K., Shall, S. and Farzaneh, F.** : Efficient retroviral infection of mammalian cells is blocked by inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase activity. *J. Virol.* **70** : 3992-4000, 1996.
- 27) **Baekelandt, V., Claeys, A., Cherepanov, P., De Clercq, E., De Strooper, B., Nuttin, B. and Debyser, Z.** : DNA-Dependent protein kinase is not required for efficient lentivirus integration. *J. Virol.* **74** : 11278-11285, 2000.
- 28) **Ha, H. C., Juluri, K., Zhou, Y., Leung, S., Hermankova, M. and Snyder, S. H.** : Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is required for efficient HIV-1 integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **98** : 3364-3368, 2001.
- 29) **Slattery, E., Dignam, J. D., Matsui, T. and Roeder, R. G.** : Purification and analysis of a factor which suppresses nick-induced transcription by RNA polymerase II and its identity with

- poly(ADP-ribose) polymerase. *J. Biol. Chem.* **258** : 5955-5959, 1983.
- 30) **Qu, Z., Fujimoto, S. and Taniguchi, T.** : Enhancement of interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II gene expression by expressing an antisense RNA of poly(ADP-ribose) synthetase. *J. Biol. Chem.* **269** : 5543-5547, 1994.
 - 31) **Meisterernst, M., Stelzer, G. and Roeder, R. G.** : Poly(ADP-ribose) polymerase enhances activator-dependent transcription in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94** : 2261-2265, 1997.
 - 32) **Cervellera, M. N. and Sala, A.** : Poly(ADP-ribose) polymerase is a B-MYB coactivator. *J. Biol. Chem.* **275** : 10692-10696, 2000.
 - 33) **Kannan, P., Yu, Y., Wankhade, S. and Tainsky, M. A.** : PolyADP-ribose polymerase is a coactivator for AP-2-mediated transcriptional activation. *Nucleic Acids Res.* **27** : 866-874, 1999.
 - 34) **Oei, S. L., Griesenbeck, J., Ziegler, M. and Schweiger, M.** : A novel function of poly(ADP-ribose)ylation : silencing of RNA polymerase II-dependent transcription. *Biochemistry.* **37** : 1465-1469, 1998.
 - 35) **Oei, S. L., Griesenbeck, J., Schweiger, M. and Ziegler, M.** : Regulation of RNA polymerase II-dependent transcription by poly(ADP-ribose)ylation of transcription factors. *J. Biol. Chem.* **273** : 31644-31647, 1998.
 - 36) **Miyamoto, T., Kakizawa, T. and Hashizume, K.** : Inhibition of nuclear receptor signalling by poly(ADP-ribose) polymerase. *Mol. Cell Biol.* **19** : 2644-2649, 1999.
 - 37) **Butler, A. J. and Ordahl, C. P.** : Poly(ADP-ribose) polymerase binds with transcription enhancer factor 1 to MCAT1 elements to regulate muscle-specific transcription. *Mol. Cell Biol.* **19** : 296-306, 1999.
 - 38) **Akiyama, T., Takasawa, S., Nata, K., Kobayashi, S., Abe, M., Shervani, N. J., Ikeda, T., Nakagawa, K., Unno, M., Matsuno, S. and Okamoto, H.** : Activation of Reg gene, a gene for insulin-producing beta-cell regeneration : poly(ADP-ribose) polymerase binds Reg promoter and regulates the transcription by auto-poly(ADP-ribose)ylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **98** : 48-53, 2001.
 - 39) **Nirodi, C., NagDas, S., Gygi, S. P., Olson, G., Aebbersold, R. and Richmond, A.** : A role for poly(ADP-ribose) polymerase in the transcriptional regulation of the melanoma growth stimulatory activity (CXCL1) gene expression. *J. Biol. Chem.* **276** : 9366-9374, 2001.
 - 40) **Le Page, C., Sanceau, J., Drapier, J. C. and Wietzerbin, J.** : Inhibitors of ADP-ribosylation impair inducible nitric oxide synthase gene transcription through inhibition of NF kappa B activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **243** : 451-457, 1998.
 - 41) **Kameoka, M., Tanaka, Y., Ota, K., Itaya, A. and Yoshihara, K.** : Poly (ADP-ribose) polymerase is involved in PMA-induced activation of HIV-1 in U1 cells by modulating the LTR function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **262** : 285-289, 1999.
 - 42) **Hassa, P. O. and Hottiger, M. O.** : A role of poly (ADP-ribose) polymerase in NF-kappaB transcriptional activation. *Biol. Chem.* **380** : 953-959, 1999.
 - 43) **Oliver, F. J., Menissier-de Murcia, J., Nacci, C., Decker, P., Andriantsitohaina, R., Muller, S., de la Rubia, G., Stoclet, J. C. and de Murcia, G.** : Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF-kappaB activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice. *EMBO J.* **18** : 4446-4454, 1999.
 - 44) **Kameoka, M., Ota, K., Tetsuka, T., Tanaka, Y., Itaya, A., Okamoto, T. and Yoshihara, K.** : Evidence for regulation of NF-kappaB by poly (ADP-ribose) polymerase. *Biochem J.* **346** : 641-649, 2000.
 - 45) **Chang, W. J. and Alvarez-Gonzalez, R.** : The sequence-specific DNA binding of NF-kappa B is reversibly regulated by the automodification reaction of poly (ADP-ribose) polymerase 1. *J. Biol. Chem.* **276** : 47664-47670, 2001.
 - 46) **Hassa, P. O., Covic, M., Hasan, S., Imhof, R. and Hottiger, M. O.** : The enzymatic and DNA binding activity of PARP-1 are not required for NF-kappa B coactivator function. *J. Biol. Chem.*

- 276** : 45588-45597, 2001
- 47) **Tanuma, S., Johnson, L. D. and Johnson, G. S.** : ADP-ribosylation of chromosomal proteins and mouse mammary tumor virus gene expression. Glucocorticoids rapidly decrease endogenous ADP-ribosylation of nonhistone high mobility group 14 and 17 proteins. *J. Biol. Chem.* **258** : 15371-15375, 1983.
- 48) **Johnson, G. S. and Ralhan, R.** : Glucocorticoid agonists as well as antagonists are effective inducers of mouse mammary tumor virus RNA in mouse mammary tumor cells treated with inhibitors of ADP-ribosylation. *J. Cell. Physiol.* **129** : 36-42, 1986.
- 49) **Tsai, Y. J., Aoki, T., Maruta, H., Abe, H., Sakagami, H., Hatano, T., Okuda, T. and Tanuma, S.** : Mouse mammary tumor virus gene expression is suppressed by oligomeric ellagitannins, novel inhibitors of poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *J. Biol. Chem.* **267** : 14436-14442, 1992.
- 50) **Uchiumi, F., Maruta, H., Inoue, J., Yamamoto, T. and Tanuma, S.** : Inhibitory effect of tannic acid on human immunodeficiency virus promoter activity induced by 12-O-tetra decanoylphorbol-13-acetate in Jurkat T-cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **220** : 411-417, 1996.
- 51) **Anderson, M. G., Scoggin, K. E., Simbulan-Rosenthal, C. M. and Steadman, J. A.** : Identification of poly(ADP-ribose) polymerase as a transcriptional coactivator of the human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *J. Virol.* **74** : 2169-2177, 2000.
- 52) **Yamagoe, S., Kohda, T. and Oishi, M.** : Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors suppress UV-induced human immunodeficiency virus type 1 gene expression at the posttranscriptional level. *Mol. Cell Biol.* **11** : 3522-3527, 1991.
- 53) **Roberts, J. H., Stard, P., Giri, C. P. and Smulson, M.** : Cytoplasmic poly(ADP-ribose) polymerase during the HeLa cell cycle. *Arch. Biochem. Biophys.* **171** : 305-315, 1975.