

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（複合新領域）



研究課題名 哺乳類特異的ゲノム機能の解析

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

いしの ふみとし
石野 史敏

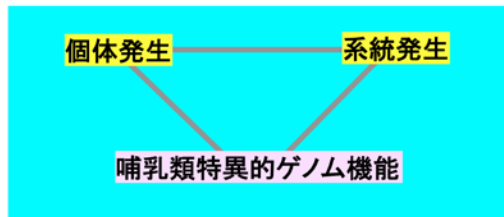
研究分野：複合新領域

キーワード：ゲノム機能発現、ゲノム進化

【研究の背景・目的】

哺乳類ゲノムのもつ機能の特殊性に、ジェネティクスおよびエピジェネティクスの両面から迫る。前者においては、レトロトランスポゾンに由来する哺乳類特異的遺伝子群の哺乳類の個体発生における機能の解明を進め、後者においては、哺乳類特異的エピジェネティック制御機構であるゲノムインプリンティングのリプログラミングすなわち、DNA 脱メチル化によるインプリント記憶消去の分子機構の解明をめざす。これらの研究により哺乳類の個体発生システムの独自性とそれが成立した由来を明らかにする。

哺乳類を知る
哺乳類から学ぶ



- ・哺乳類特異的遺伝子群（新しく加わった遺伝子群）
レトロトランスポゾン由来の *Sirh* family 遺伝子群
- ・哺乳類特異的遺伝子発現機構（変化した遺伝子発現機構）
ゲノムインプリンティング、X染色体不活性化

【研究の方法】

哺乳類になって新たに獲得した遺伝子（*Peg10*, *Peg11*, *Sirh* 遺伝子群）の機能、哺乳類特異的エピジェネティクス機構のリプログラミングの分子機構に関して、以下の4つのテーマに沿って研究を進める。

1. *Peg10*機能に必須のタンパク質ドメインの同定と、純正の雌性単為発生マウスの作成。
2. *AntiPeg11/Rt11* のコードする miRNA の機能と標的遺伝子の解明およびmiRNAの導入によるゲノムインプリンティング疾患の治療法の開発。
3. レトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子のノックアウトマウス解析 (*Sirh4*, *5*, *6* KO, *Sirh7* KO, *Sirh9* KO) によるこれら遺伝子の生物学的意義の解明。
4. ゲノムインプリンティングのリプログラミングに関わる DNA 脱メチル化機構の解明。

【期待される成果と意義】

哺乳類特異的遺伝子群の解析から、哺乳類（特に真獣類）が獲得した胎生という生殖様式の着床・妊娠・胎盤を介した母子相互作用・哺乳行動などに関係した機能の詳細を明らかにすることにより、ヒトを含む真獣類の生物学の基盤の形成に大きく寄与することが期待される。また、ゲノムインプリンティングのリプログラミングに関わる DNA 脱メチル化機構は、エピジェネティクス機構の中でも残された重要課題の一つであり、再生医療や生殖医療にも大きな波及効果を及ぼすものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kaneko-Ishino T and Ishino F. Retrotransposon silencing by DNA methylation contributed to the evolution of placentation and genomic imprinting in mammals. *Develop Growth Differ* **52**(6), 533-543 (2010).
2. Sekita Y, Wagatsuma H, Nakamura K, Ono R, Kagami M, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Kohda T, Ogura A, Ogata T, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rt11*, in the feto-maternal interface of mouse placenta. *Nat Genet* **40**(2), 243-248 (2008).
3. Ono R, Nakamura K, Inoue K, Naruse M, Usami T, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Ogonuki N, Miki H, Kohda T, Ogura A, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat Genet* **38**(1), 101-106 (2006).

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度
165,200千円

【ホームページ等】

<http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.html>
fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp