

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成 21 年 4 月 28 日現在

研究課題名（和文）

ゲノム刷込みに関連する哺乳類特異的遺伝子群の個体発生・系統発生における役割

研究課題名（英文）Role of Mammalian Specific Genes Related to Genomic Imprinting in Mammalian Development and Evolution.

研究代表者

氏名 石野史敏（Ishino Fumitoshi）

所属研究機関・部局・職 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授



推薦の観点：(イ) 創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：哺乳類に特異的に保存されている 11 個の *sushi-ichi* レトロトランスポゾンに由来する遺伝子群のノックアウトマウス解析による遺伝子機能の解明、有袋類・単孔類との比較ゲノム解析による遺伝子の起源の解明および哺乳類特異的エピジェネティック機構であるゲノムインプリンティング、X 染色体不活性化機構の起源の解明をめざす。また、これらの解析を総合し、哺乳類進化がどのように起きたのか？その過程でレトロトランスポゾンがどのような役割を果たしたかを、ゲノム機能進化という観点から明らかにする。

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：ゲノム科学・基礎ゲノム科学

キーワード：哺乳類進化、ゲノム機能、ゲノムインプリンティング、胎生、レトロトランスポゾン、個体発生、系統発生

1. 研究開始当初の背景

哺乳類に高度に保存されているレトロトランスポゾン由来のインプリンティング遺伝子 *Peg10* は、哺乳類に特徴的な胎生という発生様式に重要な臓器である胎盤の形成に必須の機能をはたしている (Ono *et al.* Nat Genet, 2006)。これは哺乳類の個体発生に必須のゲノム機能が、哺乳類特異的遺伝子、それもレトロトランスポゾンから獲得した遺伝子、によってもたらされたことを実証した初めての例である。また、哺乳類に複数のレトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子が存在していることも明らかになった。

2. 研究の目的

上記の遺伝子群の体系的な機能解析により「哺乳類に高度に保存されているレトロトランスポゾン由来の遺伝子群が哺乳類特異的ゲノム機能の獲得に関与した」という仮説を検証する。

3. 研究の方法

上記の目標を達成するために 1) 哺乳類に特異的に保存されている 11 個の *sushi-ichi* レトロトランスポゾンに由来す

る遺伝子群 (*Sushi-ichi* retrotransposon homologues: *Sirh* family) のノックアウトマウスの体系的機能解析、2) これらの遺伝子の起源の解明、3) タンパク質の高次構造解析によるタンパク質進化の解明、4) 哺乳類特異的エピジェネティック制御の起源の解明を進める。

4. これまでの成果

1. *Sirh* 遺伝子群のノックアウトマウス解析

1) *Peg11/Rt11* KO マウスの胎盤では、母子相互作用の接点であり酸素・栄養交換をおこなう場である胎児毛細血管が閉塞することによって胎児期後期における致死および成長不良が起きることを明らかにした。さらに、*Peg11/Rt11* の過剰発現も胎児毛細血管に異なる異常を生じ、胎盤形成過剰、新生児致死を引き起こす事もあわせて報告した (Sekita *et al.* Nat Genet 2008)。

2) *Peg11/Rt11* 過剰発現マウスモデルはヒト疾患の原因解明にも役立った。肋骨形成異常を伴う新生児致死、胎盤形成過剰、高度の精神遅滞などの重篤な症状を起こすヒト染色体 14 番父親性 2 倍体の主要原因は *PEG11/RTL1* 遺伝子の発現過剰であることを明らかにした (Kagami and Sekita *et al.* Nat Genet 2008)。

[4. これまでの成果 (続き)]

3) 正常マウスにみられる胎盤の3層構造が *Sirh7*KO マウスでは大きく乱れ、*Peg10*、*Peg11/Rtl1* とは異なる胎盤構造異常が確認された。すなわち *Sirh7* は正常な胎盤形成に必須の遺伝子であることが明らかにした(Naruse *et al.* 論文準備中)。

このように、*sushi-ichi* レトロトランスポゾンに由来する *Peg10*、*Peg11/Rtl1*、*Sirh7* の3遺伝子が、異なる3つの時期に異なる機能で胎盤形成に必須な働きをすることが明らかになった。これにより、「現在の真獣類の胎生機構の基盤形成に、レトロトランスポゾンが深く関与していた」ことが実証された。

2. 有袋類・単孔類のゲノム解析による *Sirh* 遺伝子群とゲノムインプリンティングの起源の解明

1) 哺乳類の他の2つのグループ(有袋類と単孔類)において、*Peg10* の相同染色体領域の比較ゲノム解析を行なった。その結果、*Peg10* は単孔類には存在せず、有袋類には真獣類と同一の染色体上の位置に、アミノ酸配列も高度に保存された形で存在することを確認した(Suzuki *et al.* PLoS Genet 2007)。

これにより *Peg10* の元となったレトロトランスポゾンのゲノムへの挿入が、卵生の単孔類と胎生の有袋類/真獣類が分岐した後であり、有袋類と真獣類の分岐までに、現在の *Peg10* の形になったことが明らかになった。

Peg10 遺伝子の獲得という有利な形質は選択され、哺乳類の亜綱である獣類(真獣類と有袋類)の形成につながったと考えられる。これは、**ダーウィンの自然選択説を大進化のレベルで実証したものである**と考えている。

2) 有袋類のインプリント領域に、DNA メチル化で制御される制御配列を世界で初めて発見し、DNA メチル化制御のゲノムインプリンティング機構は、真獣類と有袋類と同じ起源をもつことを明らかにした(Suzuki *et al.* PLoS Genet 2007)。

また、挿入させた *PEG10* のプロモータ領域だけが DNA メチル化され、インプリント制御配列として機能していることから、レトロトランスポゾンなどゲノムに新規に挿入された配列の発現を抑制するための DNA メチル化機構が、この領域のゲノムインプリンティング制御を引き起こしたことを明らかにすることができた。

5. 今後の計画

1. 胎盤形成過程の解明と新規哺乳類特異的ゲノム機能の探索

胎盤形成に関わるその他の *Sirh* 遺伝子群の機能の解明をすすめ、哺乳類の胎盤形成の原型の解明を目指す。また、胎盤以外での哺乳類特異的ゲノム機能を探索するのが本プロジェクトの目的の一つである。

2. ゲノムインプリンティングの起源と進化

有袋類に存在する DNA メチル化を介さないゲノムインプリンティング機構の制御機構の解明、およびもう一つの哺乳類特異的エピジェネティック機構である X 染色体不活性化機構の起源の解明を試みる。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)
(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

1. Shiura, H., Nakamura, K., Hikichi, T., Hino, T., Oda, K., Suzuki-Migishima, R., Kohda, T., Kaneko-Ishino, T. and **Ishino, F.** Paternal deletion of *Meg1/Grb10* DMR causes maternalization of the *Meg1/Grb10* cluster in mouse proximal Chromosome 11 leading to severe pre- and postnatal growth retardation. Hum. Mol. Genet. **18**(8), 1424-1438 (2009).
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, *Rtl1*, in the feto-maternal interface of mouse placenta. Nat. Genet. **40**(2), 243-248 (2008). *double corresponding authors
3. Kagami, M., Sekita, Y., Nishimura, G., Irie, M., Kato, F., Okada, M., Yamamori, S., Kishimoto, H., Nakayama, M., Tanaka, Y., Matsuoka, K., Takahashi, T., Noguchi, M., Tanaka, Y., Masumoto, K., Utsunomiya, T., Kouzan, H., Komatsu, Y., Ohashi, H., Kurosawa, K., Kosaka, K., Ferguson-Smith, A. C., **Ishino, F.*** and Ogata, T.* Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. Nat. Genet. **40**(2), 237-242 (2008). *double corresponding authors
4. Suzuki, S., **Ono, R.**, Narita, T., Pask, A. J., Shaw, G., Wang, C., Kohda, T., Alsop, A. E., Graves, J. A. M., Kohara, Y., **Ishino, F.***, Renfree, M. B.*, Kaneko-Ishino, T.* Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting. PLoS Genetics **3**, e55 (2007). *triple corresponding authors

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.htm>