

二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23 年 4 月 13 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 東京医科歯科大学・難治疾患研究所

職・氏名 ^(ふりがな) 教授 ・ ^{いしのふみとし}石野史敏

1. 事業名 相手国 (オーストラリア) との共同研究 振興会対応機関 (ARC)

2. 研究課題名 哺乳類におけるエピジェネティック制御機構の進化

3. 全採用期間

平成 21 年 4 月 1 日 ~ 平成 23 年 3 月 31 日 (2 年 0 ヶ月)

4. 経費総額

(1) 本事業により執行した研究経費総額 4,900,000円

初年度経費 2,450,000 円、 2 年度経費 2,450,000 円、 3 年度経費 円

(2) 本事業経費以外の国内における研究経費総額 7,000,000 円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者（代表者は除く）

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
金児-石野 知子	東海大学・教授	有袋類のゲノムインプリンティング機構解析
幸田 尚	東京医科歯科大学・准教授	有袋類のゲノム解析
小野 竜一	東京医科歯科大学・助教	有袋類のレトロトランスポゾン由来遺伝子探索
成瀬 美衣	東京医科歯科大学・特任助教	有袋類のレトロトランスポゾン由来遺伝子探索
岩崎 佐和	東京医科歯科大学・大学院博士課程	有袋類のゲノムインプリンティング機構解析
石井 雅之	東京医科歯科大学・大学院博士課程	有袋類のレトロトランスポゾン由来遺伝子探索

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名

The University of Melbourne・Professor・Marilyn Bernice Renfree

(3) 相手国参加者（代表者は除く）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
Geoffrey Shaw	メルボルン大学・准教授（オーストラリア）	有袋類のゲノム解析
鈴木俊介	メルボルン大学・ポスドク（オーストラリア）	有袋類のゲノムインプリンティング機構解析
Jessica Stringer	メルボルン大学・大学院博士課程（オーストラリア）	有袋類のゲノムインプリンティング機構解析
Jennifer Graves	オーストラリア国立大学・教授（オーストラリア）	有袋類・単孔類のゲノム解析

6. 研究実績概要（全期間を通じた研究の目的・研究計画の実施状況・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

ゲノムインプリンティングは胎児を母体内で育てる胎生という生殖機構を採用した哺乳類の2つのグループ（有袋類と真獣類）のみに存在する遺伝子発現調節機構である。同じ哺乳類でも、卵生の単孔類にはこの機構は見つかっていないことから、ゲノムインプリンティングと胎生進化の間に何らかの深い関係が示唆される。興味深いことに、真獣類と有袋類では胎盤の構造や生殖戦略に大きな違いがある。前者は尿膜に由来する絨毛膜胎盤をもち、母体内で胎児を充分成熟させ、新生児として出産するのに対し、後者は卵黄嚢に由来する胎盤をもち、前者と比べると未成熟な胎児を出産する。その代わり、母親のお腹の袋で長期間、授乳することにより新生児の哺育を行う。このような生殖戦略の違いは、ゲノムの違いによってもたらされるが、一方でゲノムインプリンティング制御を受ける遺伝子群やその発現制御方法に興味深い違いを生み出したと考えられる。本研究課題の目的は、この有袋類と真獣類という2つのグループ間におけるゲノム配列（遺伝子）とゲノムインプリンティング機構の、共通部分と相違部分を明らかにすることにより、哺乳類における進化の機構を解明することである。また、逆にゲノム配列の違い、ゲノムインプリンティングの相違点から、これら2つのグループの胎生機構の違いの原因にも迫りたい。これにより、哺乳類進化、特に胎生進化においてジェネティック制御およびエピジェネティック制御のはたした役割を明らかにしたいと考えた。

哺乳類間での比較ゲノム解析を行うと、これら2つのグループではLTR型レトロトランスポソンの挿入が顕著にみられ、驚くべきことにこれらのレトロトランスポソンのうち幾つかが内在性遺伝子となり、真獣類、有袋類において胎盤が進化する過程に大きな寄与を果たしたことが明らかになってきた。宿主生物にとって有害であるレトロトランスポソンがゲノムに挿入した場合、これらはDNAメチル化によって発現抑制される。このため中立遺伝子化したレトロトランスポソンはゲノムに留まり、変異によって新しい機能をもつ内在性遺伝子に変化したと考えられた。また、ゲノムインプリンティングはこのような遺伝子発現抑制機構であるDNAメチル化の新しい利用法であったとも言える。すなわち、DNAメチル化というエピジェネティック機構をもちいて真獣類と有袋類の共通祖先は、レトロトランスポソンを抑制し、そのうちの幾つかの内在遺伝子化に成功した。また、同じ機構をもちいてゲノムインプリンティングという父親・母親由来の染色体で異なる遺伝子発現をする機構を獲得したことが考えられる。これらの結果は、レトロトランスポソンが哺乳類進化の鍵を握っていることをはじめて明らかにしたものである。また、有袋類と真獣類の2つのグループはDNAメチル化によって制御される共通のインプリンティング領域をもつが、有袋類にはDNAメチル化によらないインプリント領域も存在している。本研究では、これがゲノムインプリンティング機構自体の進化を表すと考え、そのような遺伝子の代表として *PEG10* と *PEG1/MEST* を選び、この2つの遺伝子に多型をもつ個体から培養細胞株を樹立し、DNAメチル化、ヒストン修飾の阻害が、どちらの遺伝子のインプリント制御に影響を与えるかという観点から、2つの異なるインプリンティング機構の分子機構の解明を試みた。現在、これらの細胞株をもちいたRNAiによる阻害実験を行なっている。