

哺乳類特異的ゲノム機能の解析 Mammalian-specific genomic functions

石野 史敏 (ISHINO FUMITOSHI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授



研究の概要

哺乳類ゲノムのもつ機能の特殊性（哺乳類特異的ゲノム機能）をジェネティクスおよびエピジェネティクスの両面から解明する。プロジェクトは1)LTR レトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子群の起源と生物学的機能の解析 2) 哺乳類特異的エピジェネティック機構のゲノムインプリンティングに関する解析の2つのテーマから構成される。

研究分野：総合生物

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム生物学

キーワード：ゲノム科学、遺伝学、エピジェネティクス、哺乳類、進化

1. 研究開始当初の背景

LTR レトロトランスポゾン由来の2つのインプリント遺伝子、*Peg10*および*Peg11/Rtl1*、が哺乳類特異的遺伝子として哺乳類の個体発生に必須の機能を果たすことを2006年、2008年に報告した。

ゲノムインプリンティングは父親・母親由来のゲノムの機能的差異を生み出す哺乳類特異的エピジェネティック機構である。原因となるDNAメチル化記憶が始原生殖細胞内で消去されることを2002年に報告した。

2. 研究の目的

哺乳類の進化上で起きた、ゲノムの遺伝的变化、エピジェネティック遺伝子発現調節機構の変化を明らかにする。

3. 研究の方法

哺乳類特異的に存在する*Sirh*遺伝子群の起源とその生物学的機能を明らかにするため、哺乳類の3グループおよび鳥類、魚類の比較ゲノム解析から、これらの遺伝子がいつ獲得されたのかを明らかにする。ノックアウトマウスの解析から、これら遺伝子の生物学的機能を解明する。

ゲノムインプリントの消去におけるDNA脱メチル化機構を解明するため、細胞分裂特異的阻害剤などの影響を解析する。また、哺乳類種間の比較ゲノム解析から、インプリント領域の制御領域配列がいつゲノム上に現れたかを解析する。

4. これまでの成果

- 1) 真獣類・有袋類・単孔類の3つの哺乳類グループおよび鳥類、爬虫類、魚類等の脊椎動物のゲノム比較から*SIRH*遺伝子群*PNMA*遺伝子群の網羅的な系統解析を行った。その結果、*PEG10*以外は総て真獣類特異的または有袋類特異的遺伝子であり、LTR レトロトランスポゾン由来の遺伝子群という観点から見た場合、真獣類と有袋類は全く異なるグループであることを明らかにした。
- 2) 東海大学金児-石野教授と共同で、11個の*Sirh*遺伝子の総てのノックアウトマウスを作製し、これらの体系的機能解析を進めた。特に*Peg10 KO*マウスの解析から、これが胎盤形成および新生仔の生育に関係するという新しい知見に加え、着床後の胎盤と母体の認識機構に関わることを明らかにした。
- 3) 始原生殖細胞におけるゲノムインプリントの消去が細胞分裂に依存せず能動的機構で進むこと、これに(polyADP)リボシル化酵素であるPARPが関与することを初めて明らかにした(図1、2)。また、雌性生殖細胞における能動的脱メチル化は、哺乳類にとって必須であることを指摘した。

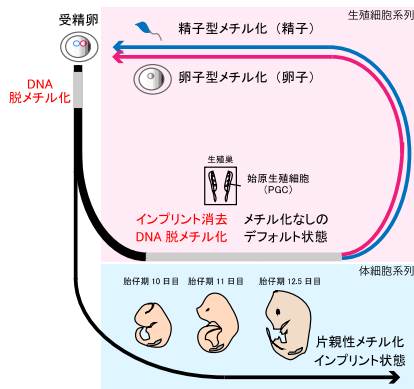


図1 哺乳類の生殖サイクルにおけるゲノムワイドな脱メチル化
受精直後の雄性前核と始原生殖細胞内の2カ所でおきる (灰色部分)

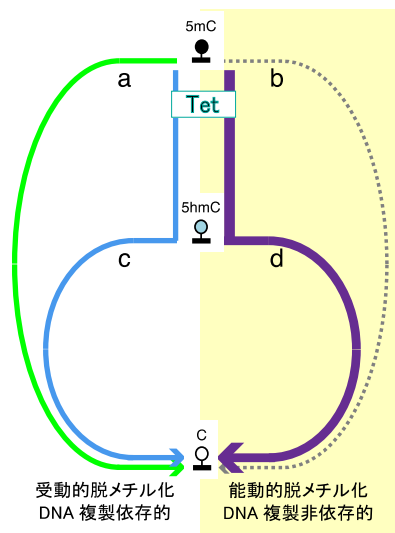


図2 DNA 脱メチル化機構
ゲノムインプリント消去はdの経路を通る

- 4) ゲノムインプリント制御の要である DMR 配列はゲノムに新規挿入された配列であり、その挿入時期はほとんどの場合、当該インプリント領域の成立時期と一致することを明らかにした。これにより、ゲノムインプリンティングがゲノムへの外来 DNA の挿入に対する防御機構から成立したことを示唆した。
- 5) 雌性単為発生胚、雄性単為発生胚からの半数体 ES 細胞の樹立し、さらに半数体細胞の安定な維持培養技術および半数体を保ったまま epiblast stem cell (phEpiSCs) に細胞分化をさせることに、世界ではじめて成功した。

5. 今後の計画

作製した総ての *Sirh* 遺伝子のノックアウトマウスの表現型解析とその原因の解析からこれら遺伝子の哺乳類の生殖・成長における機能を解明する。ゲノムインプリント消去の詳細な分子機構を明らかにする。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Kawasaki Y, Lee J, Matsuzawa A, Kohda T, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Active DNA demethylation is required for complete imprint erasure in primordial germ cells. *Sci Rep* 4:3658 (2014).
2. Iwasaki S, Suzuki S, Clark H, Ono R, Shaw G, Renfree MB, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Identification of novel *PNMA-MSI* in marsupials suggests LTR retrotransposon-derived *PNMA* genes differently expanded in marsupials and eutherians. *DNA Res* 20, 425-436 (2013).
3. Wakayama S, Kohda T, Obokata H, Tokoro M, Li C, Terashita Y, Mizutani E, Nguyen VT, Kishigami S, Ishino F and Wakayama T. *Cell Stem Cell* 12, 293-297 (2013).
4. Kohda T and Ishino F. Embryo manipulation via assisted reproductive technology and epigenetic asymmetry in mammalian early development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 368,20120353 (2012).
5. Kaneko-Ishino T and Ishino F. The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. *Frontiers Microbiol* 3, Article 262 (2012).
6. Suzuki S, Shaw G, Kaneko-Ishino T, Ishino F and Renfree MB. The evolution of mammalian genomic imprinting was accompanied by the acquisition of novel CpG islands. *Genome Biol Evol* 3, 1276-1283 (2011).
7. Ono R, Kuroki Y, Naruse M, Ishii M, Iwasaki S, Toyoda A, Fujiyama A, Shaw G, Renfree MB, Kaneko-Ishino T and Ishino F. Identification of *SIRH12*, a retrotransposon-derived gene specific to marsupial mammals. *DNA Res* 18, 211-219 (2011).

ホームページ等

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