

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 マウスを用いたゲノム高度可塑性因子の同定とその応用

独立行政法人理化学研究所・バイオリソースセンター・室長 **おぐら あつお**
小倉 淳郎

研究分野：総合領域・実験動物学・実験動物学

キーワード：ゲノム再プログラム化、マウス、ゲノム可塑性、核移植クローン、ES細胞

【研究の背景・目的】

体細胞核移植クローンの成功や体細胞由来多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立は、発生に伴うエピジェネティックな変化が不可逆ではなく、人為的に巻き戻すことが可能であることを示している。しかしながら、この逆方向エピジェネティック変化（再プログラム化）は、その不自然さ故にしばしばエラーあるいは不完全な再プログラム化が生じてしまう。

我々は、多くのマウス体細胞クローン実験を進めるうちに、一部のマウス系統（系統名：129系）のゲノムは、非常に正確に再プログラム化され、その体細胞に由来する胚の品質（網羅的遺伝子発現など）はほとんど受精卵と変わらないことに気付いた。この129系マウスは、約30年前に最初に胚性幹細胞（ES細胞）が樹立された系統でもある。核移植に用いるレシピエント卵子は共通（F1交雑系の卵子）であるので、これらの正確なゲノム再プログラム化のメカニズムは129系ゲノムそのものの中に隠されているはずである。すなわち、129ゲノムが自らに高度な可塑性を付与していることになる。

そこで本研究では、そのゲノム高度可塑性因子のゲノム上の位置を順遺伝学的手法により絞り込み、転写産物解析から候補因子を同定すると共に、細胞生化学的手法を用いてその機能を解明する。最終的には、この機能を応用して極めて正常に近い誘導多能性幹細胞や体細胞クローン動物を作出する技術を実用化することにより、産業および医学領域への貢献をめざす。

【研究の方法】

形質から遺伝子を探索する順遺伝学手法（forward genetics）を応用する。C57BL/6系統と129系統間のリコンビナント近交系あるいはコンソミック近交系を用いて核移植等のゲノム再プログラム化実験を実施し、その再プログラム化パターンをもとに129型の特性を有する系統を分別する。そしてリコンビナント近交系間のゲノム上多型パターンから領域を絞り込み、責任遺伝子を特定する。この結果から129系に高度ゲノム可塑性をもたらす因子とその機構を推定し、さらには本因子のウサギ、サル、家畜等への移植を試みる。最終的には、マウスを始め多くの動物種で、核移植クローンやiPS細胞キメラを経てロックアウト個体の作出や核移植由来ES細胞の樹立をめざす。

【期待される成果と意義】

産業あるいは医療の現場においては、高効率かつerror-freeの再プログラム化は究極の目標であり、このためにはゲノムの再プログラム化因子だけでなく、「再プログラム化される側」のゲノムの可塑性に着目する必要がある。本研究では、この本来の最終目的である正確なゲノム再プログラム化制御方法を効率よくかつ最短期間で開発するために実施するものである。本研究の成果はヒトを含めた多くの動物種ゲノムの正確な再プログラム化を可能にし、基礎生物学、産業、医学など多くの重要な領域にまたがって極めて大きな影響を与える。特に核移植クローンやiPS細胞に代表されるゲノム可塑性や再プログラム化の次世代の制御法として確立されれば、これらの領域における我が国のトップレベルの地位をさらに確固たるものとする期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Sado T, Ogonuki N, Matoba S, Shiura H, Ikeda R, Mochida K, Fujii T, Sawai K, Otte AP, Tian XC, Yang X, Ishino F, Abe K, Ogura A. Impeding Xist expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell nuclear transfer. *Science* 330: 496-499, 2010.

Inoue K, Kohda T, Lee J, Ogonuki N, Mochida K, Noguchi Y, Tanemura K, Kaneko Ishino T, Ishino F, Ogura A. Faithful expression of imprinted genes in cloned mice. *Science*, 295: 297, 2002.

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度
158,600千円

【ホームページ等】

<http://www.riken.go.jp/r-world/research/lab/brc/engineering/index.html>
<http://www.brc.riken.go.jp/lab/kougaku/>