

課題番号: **LS112**

助成額: 176 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日

～平成 26 年 3 月 31 日

専門分野

分子生物学
ゲノム科学

キーワード

ゲノム機能発現/ゲノム進化/遺伝子発現調節/エピゲノム/
疾患関連遺伝子

哺乳類らしさを形作るメカニズム

金児-石野 知子 東海大学健康科学部 教授

Tomoko Kaneko-Ishino



研究背景

分子生物学の進展は、ゲノムが生物の設計図であることを明らかにしたが、哺乳類の特徴はゲノムにどのように記されているのであろうか?我々は哺乳類だけに存在する2つのレトロトランスポゾン由来の遺伝子を発見し、これらが獲得遺伝子として利用された結果、哺乳類らしさ(胎生)を生み出したことを世界に先駆けて報告した。

研究の目的

哺乳類になって獲得された遺伝子群が、胎盤の構造・機能、出産や子育てに関わることを明らかにした。また哺乳類特異的な遺伝子発現調節機構であるゲノムインプリンティングに関して、その制御領域は全て外来配列由来であることを解明し、そのメカニズムには能動的脱メチル化機構が関与していることを初めて実証した。

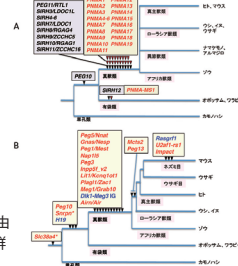
実績

代表論文: Scientific Reports, 4, 3658, (2014)
新聞: 科学新聞に掲載 (2011 年 12 月 2 日 第 3367 号)
一般雑誌: ・マイナビニュース テクノロジー「TMDU など「始原生殖細胞」における「能動的 DNA 脱メチル化」を究明」(2014 年 2 月 19 日)
・日経バイオテク オンライン アカデミック版「東京医科歯科大と東海大、始原生殖細胞のゲノムインプリント消去で能動的脱メチル化機構を実証」(2014 年 2 月 28 日)
・QLife Pro 医療ニュース (2014 年 3 月 8 日)

研究成果

1. 哺乳類特異的遺伝子群とインプリント制御配列の獲得

LTRレトロトランスポゾン由来の SIRH と PNMA 遺伝子群は真獣類のみに存在、ゲノムインプリンティングに関わる制御領域は外来配列の挿入であることを明らかにした。



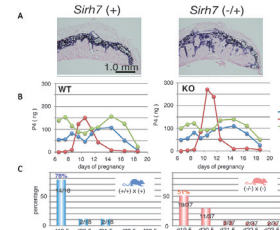
A. LTRレトロトランスポゾン由来の SIRH と PNMA 遺伝子群
B. インプリント制御領域

3. ゲノムインプリント記憶の能動的脱メチル化による消去

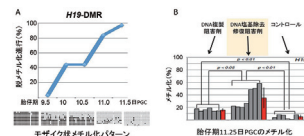
DNA複製阻害剤や塩基除去修復の阻害剤を投与した妊娠マウスから始原生殖細胞を分離解析を行った結果、DNA複製阻害をしても脱メチル化反応は進むこと、3-ABには脱メチル化阻害効果があることを見だし、能動的脱メチル化の関与があることを初めて in vivo で実証した。

2. Sirh7 遺伝子の胎盤における機能

ノックアウトマウスは胎盤の構造・機能異常により妊娠中期のプロゲステロンの産生量が過剰となり、出産遅延、子育て不全、離乳率低下となることを明らかにした。



A. KO 胎盤の構造異常 B. 胎盤の内分泌異常
C. KO マウスの分娩遅延



A. 生殖細胞での H19-DMR の脱メチル化
B. 能動的脱メチル化の関与の実証

2020 年の
応用展開

レトロトランスポゾンやレトロウイルス由来の遺伝子がヒトの疾患原因遺伝子として、創薬に必要な視点となると思われる。能動的 DNA 脱メチル化は、個体発生における細胞分化だ

けでなく、体細胞クローニングや iPS 細胞樹立の際のリプログラミングにも重要な役割を果たしており、再生医療の発展に大きく寄与すると考えられる。