

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	坂下 陽彦
研究機関名	慶應義塾大学医学部
所属部署名	分子生物学教室
役職名	助教
研究課題名	内在性レトロウイルスを介した全能性制御機構の解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

全能性とは、あるひとつの細胞がいかなる細胞種へも分化できる能力を指し、ほ乳動物においては、受精卵のみが唯一全能性をもつ。興味深いことに、生物進化の過程で宿主ゲノムに組み込まれた内在性レトロウイルス（ERVs）の一種である MERVL が、全能性期に一過的に発現する。この特性から MERVL はその発現細胞が全能性を保有するかどうか識別するためのマーカーとして多くの研究で繁用されてきた一方で、ゲノム中に数百～数千コピー存在する ERVs を標的することの困難さにより、その機能的意義の追求はほとんど行われてこなかった。提案者は本年度までの研究によって、ゲノム中に散在する ERVs を高効率に標的するアンチセンスオリゴ核酸（ASOs）を用いた多コピー遺伝子解析技術を確立した。これにより、(1) MERVL 欠損胚はゲノム不安定化や細胞死の誘導によって着床以前に胚性致死になること、ならびに (2) 初期発生胚の転写産物ならびにエピゲノム解析によって、MERVL 欠損胚では全能性期特異的遺伝子の発現やその転写開始点近傍のオープンクロマチン状態が発生の進行を経ても異所的に維持され続けていることを明らかにした。しかしながら、(3) ASOs による MERVL の欠損は、受精卵～2 細胞期かけて生じる全能性期特異的遺伝子の発現開始には影響を与えないことから、MERVL は、宿主が全能性を獲得した後、その発生プログラムに従って個体発生を開始するための正の制御因子であることが結論付けられた。(4) 興味深いことに、同様の KD 実験を ASOs の代わりに細胞質でのタンパク質翻訳のみを阻害する siRNA を使用して行ったところ、ASOs で観られたような胚発生の異常は生じなかった。また、MERVL のトランス作用性 RNA のみを外部から導入しても、MERVL 欠損胚の発生障害はレスキューされなかった。これらのことは、全能性期における MERVL の本質的な機能は MERVL 遺伝子座における転写自体もしくはそれに伴うクロマチン変化といったシス作用性により担保されていることを強く示唆する。