

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「哺乳類特異的ゲノム機能」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者 石野 史敏 （東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）
主たる研究参加者
石野-金子 知子 （東海大学健康科学部 教授）
横山 峯介 （三菱化学生命科学研究所 センター長）
若菜 茂晴 （理化学研究所ゲノム科学総合研究センター チームリーダー）
松田 潤一郎 （国立感染症研究所獣医科学部 室長）
小倉 淳郎 （理化学研究所 筑波研究所 室長）

3. 研究内容及び成果：

インプリンティング遺伝子群は、個体発生に必須の遺伝子、胎児期、新生児期の成長に重要な遺伝子に加え、形態形成や行動に影響する遺伝子などが含まれているが、石野グループは、片親性発現機構を維持する哺乳動物におけるインプリンティングの必然性をその分子メカニズムの解析を通して明らかにしようとする大きな目標を掲げて本プロジェクトをスタートさせた。

具体的な研究項目としては、1) マウスを用いた体系的なインプリンティング遺伝子の同定と機能解析、2) マウス染色体におけるインプリンティング領域の同定とその存在様式の特徴の解析、3) 生殖細胞系列における親由来の記憶のリプログラミング過程の解明、4) 体細胞系列における片親性発現の分子機構の解明、4) ゲノムインプリンティングと哺乳類特異的臓器である胎盤の機能との関係の解析、5) 哺乳類の別のグループである有袋類におけるゲノムインプリンティングの解析等である。石野グループはこれらの広範な分野に亙る解析を行い、最終的にこれらの結果を総合することによって、本プロジェクトの提案時に掲げた所期の目的の達成を目指した。

石野グループの研究の主な成果は以下にまとめられよう。まず、石野グループは生殖細胞系列でのゲノムインプリンティングのリプログラミング過程を解析するために、体細胞クローン技術を応用して作製した生殖細胞からのクローンを体系的に解析した。これには染色体の各インプリンティング領域に同定した *Peg* と *Meg* の発現パターンの変化を胎児の発生過程の種々の時期から分離した生殖細胞クローンで解析するという実験であったが、これにより親由来の記憶が消去される過程を世界で初めて実証することができたといえる。これは、生殖細胞内でゲノム機能がリプログラミングを受け、エピジェネティックな情報が書き換えられることを示した最初の実験でもある。

石野グループは、この解析によりゲノムインプリンティング記憶が消去された初期化状態の詳細が明らかになり、それぞれの *Peg* 遺伝子と *Meg* 遺伝子の発現パターンの変化からインプリンティング遺伝子を再分類することにより、ゲノムの刷り込みには卵子成熟過程

で起きる Maternal imprinting と精子形成過程で起きる Paternal imprinting の両者が必要であることを明かにした。

石野グループはこのようなゲノムインプリンティングの生殖細胞系列、体細胞系列における制御体系を把握することにより、この機構のもつ片親性発現の意義について重要なヒントを得ている。すなわち、染色体上の遺伝子発現の不活性化された領域の解除に随って、この領域の発現していた遺伝子群が逆に不活性化されるが、その生物学的意味として Complementation 仮説を提唱したが、この仮説は染色体上のある領域の遺伝子を活用させようとするのならどちらか一方の染色体が他方と異なった発現パターンをとらなくてはならないということである。特に、なぜこの機構が哺乳類に広く保存されているかもよく説明出来る。すなわち、哺乳類は父親由来と母親由来のゲノムの機能を積極的に変える制御様式を獲得したことによりゲノム機能の完全性を保つことを可能にした生物であり、いったん成立してしまえば、このシステムを捨てることは不可能だということである。

最近、石野グループは哺乳類のゲノム機能の進化について潜在的に見て非常に重要な知見を得ている。それは胎盤形成に影響をあたえると予想したインプリンティング領域の網羅的な遺伝子の探索から発見された2つの遺伝子、*Peg10* と *Peg11* に関する興味深い知見である。*Peg10* と *Peg11* は、胎盤で特異的に高発現する遺伝子であり、遺伝子の相同性解析から、どちらもフグのレトロトランスポゾンに由来するものであることが判った。ゲノムの報告されている哺乳動物の総ての種に保存されていることから、哺乳類の成立前に祖先ゲノム内に挿入されたものであると考えられる。レトロトランスポゾン由来として ORF が機能する形で保存されているのは現在までのところこの2種類の遺伝子だけしか存在しないことも、この遺伝子の特徴である。石野グループはノックアウトマウスの実験から、これら2つの遺伝子がこれらが存在するインプリンティング領域の表現型の原因遺伝子であることを強く示唆する結果を得ている。*Peg10* KO は父親由来で伝わると新生児期までに総てが死亡するが、母親由来では問題なく子孫に伝わる。一方、*Peg11* KO についても父親由来で全く子供が生まれないことから、この遺伝子の欠損が致死性の原因となっていると考えられる。これは、遠い昔に哺乳類の祖先に挿入されたレトロトランスポゾン由来の遺伝子が現在では哺乳類にとって内在性の遺伝子として機能し、個体発生に必須の機能をしていることを表わしている。これらの遺伝子が、なぜインプリンティング遺伝子として存在しているのかは今後の課題として残っているが、極めて重要な発見と思われる。

このように、石野グループはゲノムインプリンティングの研究がそのエピジェネティック機構の起源と進化の問題として、またレトロトランスポゾン由来の新しい必須遺伝子の獲得という2つの面から、哺乳類の成立と進化に重要な機能を果たした機構であることを示す重要な手掛かりを得たと言え、その成果は高く評価される。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

論文発表は海外で19件掲載された。インプリンティングは哺乳類動物に特有な父親、若しくは母親由来によって、ある特定遺伝子の発現に影響を受けるという分子メカニズム及び生物学的意義については、今まで多くの研究がなされたにも関わらず不明な点が多かつ

た。石野グループは、哺乳類特異的ゲノム機能のタイトルのもとにインプリンティングの分子メカニズム及び、その生物学的意義を明らかにするというチャレンジングな課題のもとに研究を進め、本研究期間の終盤に至って重要な成果が得られた。

アドバイザーによる評価会議において、石野グループの成果については高い評価が与えられた。やや思い込みが強いという批判もあったにせよ、その研究結果は極めてユニークなものであり、その仮説も大胆なものである。特に、興味があると思われるのは、レトロトランスポゾン由来と思われる2つの遺伝子のインプリンティングにおける役割が示唆されたが、同時にもし石野グループの実験結果が確認されれば、進化過程における哺乳類の発生という、我々人間にとって非常に重要な出来事について、興味深い分子的基盤が与えられるという点であろう。さらに、不妊治療など応用面における貢献も期待される。ただ、石野グループの成果はこのようにユニークなものであるが、今後その成果に関して世界のインプリンティングに関する研究者からの厳しい検証の対象になることも予想される。いずれにせよ、石野グループの本プロジェクトの成果はその将来の発展に大きな夢を与えてくれるものであり、我が国における分子生物学における非常に重要な成果になるとの期待が大きい。

4－2．成果の戦略目標・科学技術への貢献

石野グループの研究課題は、「哺乳類特異的ゲノム機能」であるが、具体的には哺乳類に特徴的に見られるインプリンティングのメカニズムを分子生物学的手法で解明し、哺乳類の進化の原因の解明にも迫ろうとする野心的な戦略目標を当初立てた。本研究の終了時にあたって、幸いにも石野グループはその戦略目標に十分達するとみられる幾つかの重要な知見を得た。特に、インプリンティングに関係すると思われるレトロトランスポゾン由来の2つの遺伝子が進化上、哺乳類の確立に関わっているという知見は興味深く、今後、本分野の発展に重要な貢献をすると期待されると同時に、不妊など医学的応用面への貢献も期待される。

4－3．その他の特記事項（受賞歴など）

なし