

胎盤の起源に関するレトロトランスポゾン由来の遺伝子

東海大学健康科学部
 金児 - 石野 知子
 東京医科歯科大学難治疾患研究所
 石野 史敏

はじめに

哺乳動物ではゲノムインプリンティングにより雌性単為発生が不可能となり、初期胚致死となることが知られている [1-3]。これは父親・母親由来のゲノムからのみ発現するインプリンティング遺伝子 (paternally expressed genes と maternally expressed genes: *Peg* と *Meg*) の存在により、父親・母親由来のゲノムに機能的な差異が生じるためである [4]。雌性単為発生胚ではすべての *Peg* 遺伝子の発現が無くなっているが、初期胚致死を引き起こす原因遺伝子はそのうちどれなのだろうか？ この雌性単為発生胚の初期胚致死の原因遺伝子の探索が、哺乳類に特異的臓器である“胎盤”の起源という、哺乳類の進化に関する問題へと発展してきた。

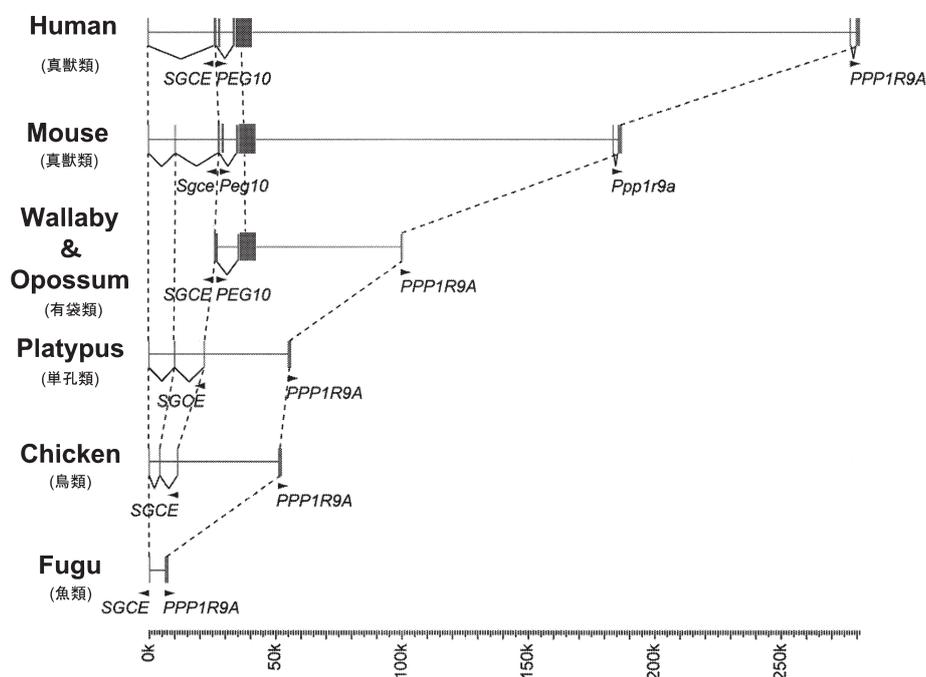
1. レトロトランスポゾン由来の父親性発現遺伝子 *PEG10*

マウスをもちいた遺伝学的な実験から、染色体6番の近位部の母親性重複が初期胚致死を引き起こすことが知られていた [5]。私たちは雌性単為発生胚の初期胚致死の原因インプリンティング遺伝子がこの領域にあると考え、当時、ゲノム解析が進んでいたヒトの相同染色体領域を解析していた。そこで研究室の小野が発見したのが、*PEG10* という遺伝子である。驚いたことに、この遺伝子はレトロトランスポゾンのGAGおよびPOLタンパク質に相同性を示すタンパク質をコードしていた [6]。筆者の一人の金児 - 石野は以前からレトロトランスポゾンとゲノムインプリンティングの起源の関連性を考えていたが [4]、この遺伝子が胎盤で高発現し、哺乳類でアミノ酸配列が高度に保存されることから、何らかの重要な機能をもつと考え [6]、ノックアウトマウスによる機能解析を行うことにした。三菱生命化学研究所の横山室長のグループとの共同研究で、小野がGAGとPOLに相同性をもつタンパク質部分のみを欠失したノックアウトマウスを作製したところ、みごとに初期胚

致死の表現型が現れた [7]。この *Peg10* KOマウスは胎盤形成を行うことができず、胎仔期9.5日目以降の発生段階に進むことができなかつた。理化学研究所バイオリソースセンター小倉室長の協力で、正常な胎盤を供給する特殊な発生工学実験を行うと、*Peg10* KO胎仔の成長が進み新生仔として誕生した。これにより、胎盤形成不全が *Peg10* KOマウスの初期胚致死の原因であることが実験的に証明できた [7]。胎仔期9.5日は雌性単為発生胚が到達できる最終段階であり、その最終形態も良く似ていることから [1-3]、*Peg10* は染色体6番近位部のインプリンティング領域の表現型および雌性単為発生胚の致死性をもたらす原因遺伝子の1つであり、また雌性単為発生胚の発生限界を決める遺伝子であると考えている。

2. *PEG10* は哺乳類進化上いつ獲得されたのか？

PEG10 はマウスやヒト等の哺乳類のグループには普遍的に存在しているが、高等脊椎動物でも魚類や鳥類のゲノムには存在していない。この胎盤形成に必須の遺伝子の起源を探るために、哺乳類を構成する他の2つのグループである有袋類のワラビー (小型カンガルー) と単孔類のカモノハシのゲノム解析を行った。オーストラリアメルボルン大学のレンフリー教授、オーストラリア国立大学のグレーブス教授、そして国立遺伝学研究所の小原教授の協力を得て、*PEG10* の存在が予想される領域のゲノム解析を行った。その結果、有袋類のワラビーのゲノムには、マウスやヒト等の真獣類とおなじ *SGCE* と *PPP1R9A* という2つの遺伝子間に、アミノ酸配列の保存された遺伝子が存在することをつきとめた (図1) [8]。しかし、単孔類のカモノハシのゲノムにはニワトリやフグと同じように *PEG10* の存在は認められなかつた [8]。単孔類は卵生の哺乳類であり、有袋類は真獣類とは異なる形態の胎盤 (卵黄嚢胎盤) を有する胎生哺乳類である。有袋類の胎盤における *PEG10* の機能は不明であるが、少なくとも *PEG10* の起源は、哺乳類の胎生の起源



高等脊椎動物ゲノムにおけるPEG10領域の比較

図1 高等脊椎動物ゲノムにおけるPEG10領域の比較

PEG10の挿入部位と遺伝子構造が有袋類と真獣類で高度に保存されていることから、この遺伝子の元になったレトロトランスポゾンの挿入と内在性遺伝子PEG10への変化は、単孔類と獣類（有袋類と真獣類）が分岐した1億7千万前から有袋類と真獣類が分岐する1億3千万年の約4千万年間に起きたことが分かる。Opossum, Wallabyは有袋類のオポッサムとワラビー、Platypusは単孔類のカモノハシ。

と一致していることが確認された。これらのゲノム解析の結果は、真獣類と有袋類の共通祖先の1匹に起きたレトロトランスポゾン（レトロウイルス？）の挿入が胎盤形成を可能にし、哺乳類進化に大きな影響を与えたことを意味している。

おわりに

ダーウィンは漸進的で連続な進化論を唱えたが、哺乳類の進化にはレトロトランスポゾンの挿入によるゲノム配列の変化と、それを内在性遺伝子として取り込んで新規機能を獲得するという、突発的で不連続な変化も重要な役割を果たしていたと考えられる。同じ論文で、ワラビーではこのPEG10のもととなったレトロトランスポゾンのゲノムへの挿入が、この領域のゲノムインプリンティングの起源につながったことを示唆する新しい証拠も報告した [8]。レトロトランスポゾンは新規遺伝子を

供給するだけでなく、哺乳類のエピジェネティックな制御機構の成立にも関係していたと考えられるのである。

謝辞

本研究は、本文で紹介した以外にも多くの共同研究者の方々の協力をいただいていたものです。共同研究者の皆さんおよび長期間に渡る基礎研究を支援していただいた科学技術振興機構（さきがけ研究21、戦略的基礎研究CREST）、日本学術振興会（2国間共同研究、学術創成研究）、上原記念生命科学財団、旭硝子財団、三菱財団に感謝いたします。

文献

1. Surani MA, Barton SC, Norris ML (1984) Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308, 548-550.
2. McGrath J, Solter D (1984) Completion of mouse embryo-

genesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37, 179-183.

3. Mann JR, Lovell-Badge (1984) Inviability of parthenogenones is determined by pronuclei, not egg cytoplasm. *Nature* 310, 66-67.
4. Kaneko-Ishino T, Kohda T, Ishino F (2003) The regulation and biological significance of genomic imprinting in mammals. *J Biochem (Review)* 133, 699-711.
5. Beechey C, Cattanach BM, Blake A, Peters J (2003) Genomic imprinting map of the mouse. <http://www.mgu.har.mrc.ac.uk/research/imprinting>
6. Ono R, Kobayashi S, Wagatsuma H, Aisaka K, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F (2001) A retrotransposon-derived gene, *PEG10*, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21. *Genomics* 73, 232-237.
7. Ono R, Nakamura K, Inoue K, Naruse M, Usami T, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Ogonuki N, Miki H, Kohda T, Ogura A, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T, Ishino F (2006) Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat Genet* 38, 101-106.
8. Suzuki S, Ono R, Narita T, Pask A J, Shaw G, Wang C, Kohda T, Alsop A E, Graves J A M, Kohara Y, Ishino F, Renfree M B, Kaneko-Ishino T (2007) Retrotransposon silencing by DNA methylation can drive mammalian genomic imprinting. *PLoS Genetics* 3, e55.