

「ゲノムの構造と機能」

平成10年度採択研究代表者

石野 史敏

(東京工業大学遺伝子実験施設 助教授)

「哺乳類特異的ゲノム機能」

1. 研究実施の概要

生物のゲノムにはその生物種の持つ個々の遺伝子の情報と、それら遺伝子全体の発現を制御する個体発生に関する情報が含まれている。このように生物の個体発生はその生物ゲノムの持つ全体的な機能発現といえる。さらにゲノムにはその生物種の生物進化の歴史である系統発生の情報が含まれている。個体発生と系統発生では扱われる時間軸が大きく異なるが、これらをつなぐ鍵は特定の生物群にのみ見られるゲノム機能であろう。体制の大きく異なる生物群の出現（大進化）には、突然変異だけでなく大幅なゲノム構造の再編までも含めた、新しいゲノム機能の獲得が必要であったと考えられる。現在見ている個体発生は、そのような生物群に特異的ゲノム機能と生物共通に存在する普遍的ゲノム機能の集積の結果の現れであろう。ゲノムインプリンティングは高等脊椎動物では哺乳類にのみ見られる遺伝子発現制御機構である。われわれはこれまでのインプリンティング遺伝子群の体系的分離と解析から、この遺伝子発現機構が哺乳類の個体発生のみならず、哺乳類の進化に重要であったことを示唆するデータを得ている。そこで本プロジェクトでは、このゲノムインプリンティングを哺乳類特異的ゲノム機能と考え、個体発生、系統発生の問題から哺乳類の発生工学の問題まで、基礎科学、応用科学の枠を超えた新しいゲノム科学の展開をめざしている。

2. 研究実施内容

「哺乳類特異的ゲノム機能」プロジェクトの大きな柱は、

- (1) 哺乳類の個体発生やヒト遺伝病に関わる個々のインプリンティング遺伝子の機能の解明。
- (2) ゲノムインプリンティングの分子機構の解明および分子機構と個体発生、系統発生との関係の解析。
- (3) 哺乳類の初期胚操作実験におけるゲノムインプリンティングの制御。
からなる。平成10年度の研究実施内容としては
I) 新規インプリンティング遺伝子の分離・同定

- ・胎児期後期から新生児期の致死を引き起こす新規インプリンティング領域に新規マウス *Meg3* を同定した。

- ・初期胚致死を引き起こすマウス *Peg1/Mest* 遺伝子の周辺領域における新規インプリンティング遺伝子の探索を行なっている。

2) ノックアウトマウス、トランスジェニックマウスによるインプリンティング遺伝子の機能解析

- ・マウス *Peg1/Mest* のノックアウトマウスの解析から、この遺伝子が胎児期の成長促進機能を持つこと、および娘の母性行動制御に重要であることを発表した。

- ・マウス *Peg3* のノックアウトマウスが *Peg1/Mest* 同様、胎児期の成長促進機能を持つこと、および娘の母性行動制御に重要であることを発表した。

- ・マウス *Meg1* のトランスジェニックマウスが胎児期には成長に影響を与えないが、離乳後から成長不良を起こすことを報告した。

母性行動制御や離乳後の成長不良は、個々のインプリンティングの機能にはコンフリクト仮説にあわないものが多くあることを意味している。

- ・その他に行動異常、生殖細胞系列の発育不良となるマウス系統、糖尿病を高発する系統を分離した。

3) ヒトのインプリンティング遺伝子の機能解析とヒト遺伝疾患の原因遺伝子の同定

- ・ヒト *PEG3* は成体では脳で特異的に発現している。しかしヒト脳腫瘍であるグリオーマで発現が著しく減少していることを発見し、この遺伝子をグリオーマ細胞株に導入することにより癌抑制活性を示すことを報告した。

- ・ヒト *IGF2* と同じクラスターに含まれる新規遺伝子 *PEG8* がウィルムス腫瘍で特異的に高発現していることを報告した。*IGF2* と共同でウィルムス腫瘍の発症に関わっている可能性が考えられる。

- ・ヒト *PEG1/MEST* の Silver-Russell 症候群 (SRS) における関与を調べるために患者 13 名の解析を行なった。遺伝子変異、欠損、DNA メチル化等の観点から解析を行なったが異常は発見できなかった。ノックアウトマウスの解析からは、*PEG1/MEST* 遺伝子の欠損が SRS の主症状である胎児期の成長不良を引き起こす可能性が高いと考えられるが SRS 全体でのこの遺伝子の変異の占める割合は低いのかも知れない。

4) インプリンティングの分子機構の解明

- ・インプリンティング遺伝子の発現を制御するゲノム上のインプリンティングボックス配列とそれと相互作用するインプリンティングファクターの分離を試みている。

5) 父親性インプリンティングの実態の解明

- ・精子形成過程の段階でのインプリンティングを解析している。この研究によりどの時期に父親性のインプリンティングが完了するかが明らかにでき、どの時期の精細胞までヒトの不妊治療である顕微受精に安全に使用できるかが解明できる。

6) クローン動物におけるゲノムインプリンティング

- ・国立感染症研究所およびハワイ大学とも共同研究でクローンマウスにおけるゲノムインプリンティングの変化を解析している。クローン動物は生まれるが、出生までの致死率が非常に高い。この原因はゲノムインプリンティングの異常である可能性がある。

7) 有袋類におけるゲノムインプリンティング

- ・オーストラリア、メルボルン大学と共同研究で有袋類のワラビーの胎児からマウスのインプリンティング遺伝子の相同遺伝子を分離する準備を進めている。これにより哺乳類の進化のどの段階でゲノムインプリンティングが生じたか、有胎盤類と有袋類のゲノム機能の違いの原因を解析する。

3. 主な研究成果の発表（論文発表）

- Li, L-L, E. B. Keverne, S. A. Aparicio, F. Ishino, S. C. Barton and M. A. Surani. Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed *Peg3*. *Science* 284, 330-333 (1999).
- Lefebvre, L., S. Viville, S. C. Barton, F. Ishino, E. B. Keverne and M. A. Surani. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene *Mest*. *Nat. Genet.* 20 (2), 163-169 (1998).
- Williamson, C. M., C. V. Beechey, S. T. Ball, E. R. Dutton, B. M. Cattanach, C. Tesase, F. Ishino and J. Peters. Localization of the imprinted gene neuronatin, *Nnat*, confirms and refines the location of a second imprinting region on mouse chromosome 2. *Cytogenet. Cell Genet.* 81 (1) 73-78 (1998).
- Obata, Y., T. Kaneko-Ishino, T. Koide, Y. Takai, T. Ueda, I. Domeki, T. Shiroishi, F. Ishino and T. Kono. Disruption of primary imprinting during oocyte growth leads to the modified expression of imprinted genes during embryogenesis. *Development* 125 (8), 1553-1560 (1998).
- Miyoshi, N., Y. Kuroiwa, T. Kohda, H. Shitara, H. Yonekawa, T. Kawabe, H. Hasegawa, S. C. Barton, M. A. Surani T. Kaneko-Ishino and F. Ishino. Identification of the *Meg1/Grb10* imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver-Russell syndrome gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 (3), 1102-1107 (1998).