

# 哺乳類特異的ゲノム機能

石野史敏 (CREST・東工大遺伝子)

小倉淳郎 (感染研獣医科学)、横山肇介 (三菱生命研生殖工学)、  
若菜茂晴 (理研ゲノム科学)、金児-石野知子 (東海大健康科学)

生物の持つゲノムの機能解明はポストゲノムシーケンス時代の重要なテーマである。ゲノムにはその生物に関する総ての遺伝情報が込められており、地球上に見られる生物の多様性は、生物に固有なゲノムの多様性に基づいていると言える。そして個体発生等の高次の生命現象はゲノムの総合的な機能の反映であるといえる。ゲノムの一次構造の解明からは、その生物の持つ全遺伝子の情報が明らかになり、これにより体系的な全遺伝子の機能解析という手法が可能となった。私たちはこのようなアプローチに加えて、これら遺伝子を体系的に制御する遺伝子発現調節機構の立場からのゲノム機能へのアプローチも生物の独自性と多様性を理解するために重要であると考えている。

このような総合的ゲノム機能を対象とする場合、核移植技術は重要な知見を与えてくれる。一つの例が、最近話題の体細胞クローン動物である。成体の体細胞の核(ゲノム)を未受精卵に移植することにより正常な個体発生が可能であるという事実は、体細胞に分化して機能的に特殊化したゲノムにも、個体発生の全能性が保たれていることを証明した。これはゲノムの一次構造を変えることなく、細胞分化と初期化の双方向へのゲノム機能の変換が可能であることを示唆しており、従来の遺伝学(genetics)とは異なる epigenetics の立場からの遺伝子機能解析の重要性を意味している。

核移植技術がゲノム機能の発見につながったもう一つの重要な例はゲノムインプリンティングである。これは哺乳類における父親、母親に由来するゲノム機能の違いを表す言葉である。受精卵における精子由来、卵子由来の前核を交換移植することにより、母親由来のゲノムのみを持つ雌性単為発生胚、父親由来のゲノムのみを持つ雄性発生胚が作製できる。これらの発生を調べると、それぞれ特徴的な異常を示して胎児期初期に致死となることからこの事実が発見された。現在ではこの父親、母親由来のゲノムの機能的差異は、片親由来のゲノムのみから発現する一群の特殊な遺伝子群(インプリンティング遺伝子群)の存在によって引き起こされる事が判っている。興味深いことに、このような遺伝子発現様式は高等脊椎動物では哺乳類にのみ見られる、哺乳類特異的ゲノム機能である。

われわれはゲノムインプリンティングというシステムで制御される総てのインプリンティング遺伝子のリストを完成させること、そして個々の遺伝子の機能解析に加えてインプリンティング遺伝子全体の発現制御の分子機構の解明することを目指している。さらに、この哺乳類特異的ゲノム機能が哺乳類の誕生という生物進化上の出来事にどのように関係していたかという、この現象の生物学的意義を明らかにしたいと考えている。現在、地球上に生きている生物の個体発生機構を統一的に考えてみると、生物には共通して存在する普遍的なゲノム機能と特定の生物群にのみ存在する特異的ゲノム機能が存在していると考えられる。生物の進化が「どのようにして新しい特異的ゲノム機能を獲得するか」ということに密接な関連があると仮定すると、哺乳類特異的ゲノム機能としてのゲノムインプリンティングは生物進化機構へのアプローチの非常に良いモデルケースであると考えている。

本シンポジウムではサブトラクション法やDNAチップを用いた遺伝子発現解析などの分子生物学的手法やゲノム科学的手法を用いたマウスおよびヒトにおける体系的インプリンティング遺伝子の分離、これにより同定された個々のインプリンティング遺伝子の機能や染色体上のインプリンティング領域の解析について報告する。また、生殖細胞系列における父親型、母親型のインプリンティング情報の成立、消去機構についても報告する。

## 参考文献

1. Kohda, T. *et al.* Tumor suppressor activity of human imprinted gene *PEG3* in a glioma cell line. *Genes to Cells* (in press).
2. Ono, R. *et al.* A retrotransposon-derived gene, *PEG10*, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21. *Genomics* (in press).
3. Kobayasi, S. *et al.* Mouse *Peg9/Dlk1* and human *PEG9/DLK1* are paternally expressed imprinted genes closely located to the maternally expressed imprinted genes: mouse *Meg3/Gtl2* and human *MEG3*. *Genes to Cells* **5**, 1029-1037 (2000).
4. Ogura, A. *et al.* Production of male clone mice from fresh, cultured, and cryopreserved immature Sertoli cells. *Biol. Reprod.* **62**, 1579-1584 (2000).
5. Miyoshi, N. *et al.* Identification of an imprinted gene, *Meg3/Gtl2* and its human homologue *MEG3*, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes to Cells* **5**, 211-220 (2000).
6. Li, L-L. *et al.* Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed *Peg3*. *Science* **284**, 330-333 (1999).