

## ゲノム刷り込みが正しく調節される仕組みを解明 ～発現調節 DNA 配列の方向にも重要な意味がある～

私たちヒトを含む哺乳動物は、有性生殖によってゲノム(全遺伝情報)を両親から1セットずつ、計2セット受け継ぎます。そして、父母それぞれに由来する遺伝子のほとんどは、子において等しく働き(発現)します。ところがごく一部の遺伝子は、父親由来、母親由来のどちらか決まった一方しか発現しません。この現象を「ゲノム刷り込み(ゲノムインプリンティング)」と呼びます。ゲノム刷り込みは哺乳動物の正常な発生・成長に重要で、破綻するとヒトの疾患の原因にもなります。

本研究グループは、ゲノム刷り込みを受ける *H19* 遺伝子が、父親由来では抑制され、母親由来のみで正しく発現するメカニズムを解析しました。具体的には、ゲノム編集技術を使い、*H19* 遺伝子の発現調節領域 (*H19*-ICR) の DNA 配列を反転させたマウスを作製し、その働きを調べました。

その結果、父親由来では、*H19*-ICR の DNA 配列が正しい方向で配置されていることで、*H19* 遺伝子の転写開始に必要な DNA 領域が高度にメチル化され、これが *H19* 遺伝子の完全な発現抑制に必要であることが分かりました。一方、母親由来では、*H19*-ICR 配列の方向はメチル化には影響しないが、正しい方向に配置されていないと、*H19* 遺伝子の発現が低下することが明らかになりました。

本成果は、*H19*-ICR 配列が父親由来と母親由来で異なる作用を持つことで、*H19* 遺伝子の発現量が調節されていることを示しています。シルバーラッセル症候群やベックウィズ-ヴィーデマン症候群など同遺伝子座の制御の破綻が原因とされる疾患の理解に貢献できることが期待されます。

### 研究代表者

筑波大学生命環境系

松崎 仁美 助教

## 研究の背景

私たちヒトを含む哺乳動物は、有性生殖によりゲノム(遺伝情報)を父親と母親から1セットずつ、計2セット受け継ぎます。その遺伝子のほとんどは、両親由来の二つともが子供において等しく発現して働きます。ところが、ごく一部の遺伝子(ヒトやマウスでは約150個)は、両親から全く同じDNA配列を受け継いでいても、決まった一方の親由来のものしか発現しません。あたかも、父と母のどちら由来かが遺伝子に記憶されて(刷り込まれて)いるように見えるため、この現象は「ゲノム刷り込み(ゲノムインプリンティング)」と呼ばれています。ゲノム刷り込みがあるために、哺乳動物の正常発生には両親由来の2セットのゲノムがそろふことが必要である(単為発生が起こらない)と考えられています。また、この制御の破綻が、発育遅延を示すシルバーラッセル症候群や過成長を示すベックウィズーヴィーデマン症候群などヒト疾患の原因になることも知られています。このため、片方の親に由来する遺伝子のみが正しく発現するメカニズムを明らかにすることは重要です。

## 研究内容と成果

本研究グループは、ゲノム刷り込みを受ける遺伝子の一つである *H19* 遺伝子が、父親由来では抑制され、母親由来のみで正しく発現するメカニズムを解析しました(参考図)。*H19* 遺伝子上流にある発現調節領域(*H19*-ICR)が、父親由来の時にのみDNAメチル化<sup>注1)</sup>されることが関係することは、既に知られていました。しかし、それが実際にどのように *H19* 遺伝子の転写を調節するかについては分かっていませんでした。

本グループの先行研究において、父親由来の高メチル化された *H19*-ICR の DNA 配列の方向が、下流の *H19* 遺伝子の抑制に重要であると予想される結果が得られていました。そこで、ゲノム編集技術<sup>注2)</sup>を使って *H19*-ICR 配列の方向をマウス個体内で反転させて、検証を行いました。その結果、父親由来の染色体の *H19*-ICR を反転させると、*H19* プロモーター<sup>注3)</sup> の DNA メチル化が低下し、それと同時に、本来抑制されているはずの *H19* 遺伝子が発現するようになりました。従って、*H19*-ICR が方向依存的に *H19* プロモーターをメチル化することが、*H19* 遺伝子の転写を完全に抑制するために必要であると考えられました。

一方で、母親由来の染色体で *H19*-ICR 配列を反転させると、*H19* プロモーターは低メチル化状態のままだったにも関わらず、*H19* 遺伝子の発現量が低下しました。つまり、母親由来では、*H19*-ICR 配列の方向はプロモーターのメチル化には影響しないが、*H19* 遺伝子の発現を活性化するために重要であることが明らかになりました。これらの結果から、*H19*-ICR 配列が父親由来と母親由来でそれぞれ異なる作用を持つことにより、*H19* 遺伝子の発現が調節されていることが示唆されました。

## 今後の展開

本研究結果により、*H19*-ICR 配列の方向が *H19* 遺伝子のゲノム刷り込み発現に与える効果が明らかになりました。今後は、この *H19*-ICR の機能の根本にある、*H19*-ICR 自体が父親由来の時にのみDNAメチル化される仕組みについて解析を進める予定です。

## 参考図

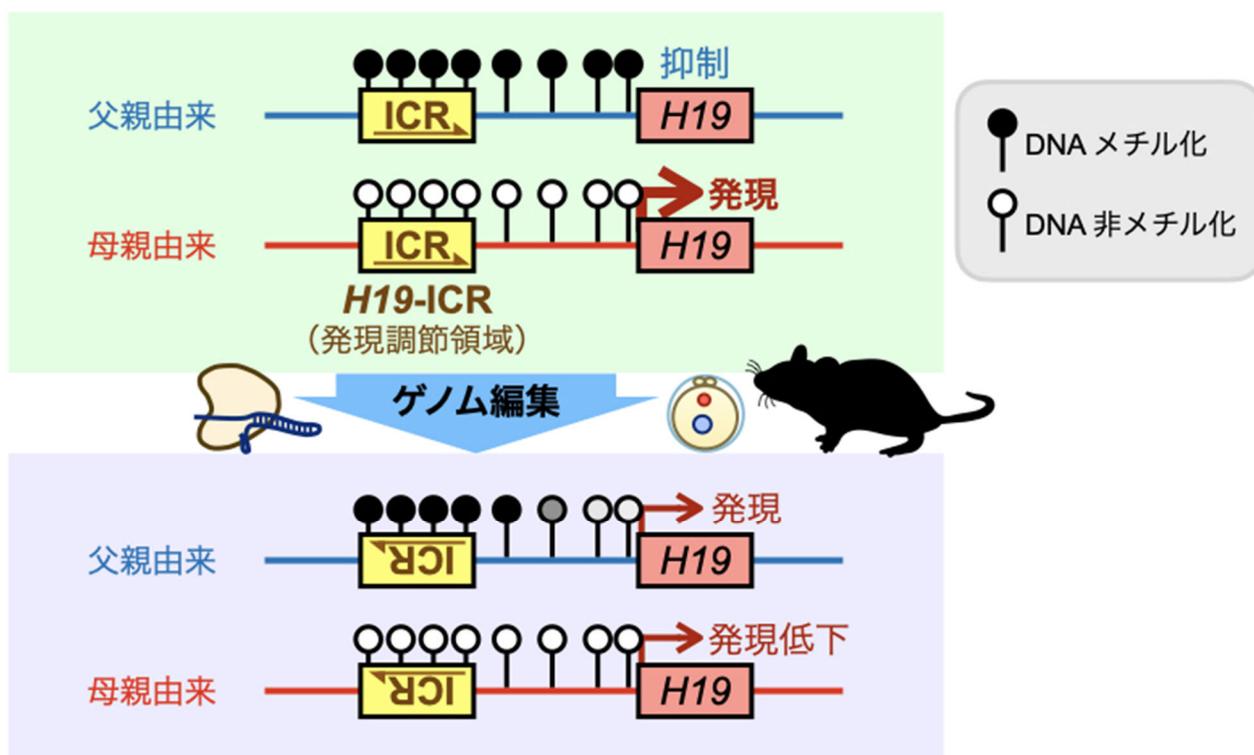


図 ゲノム編集技術による *H19* 遺伝子発現調節機構の解析

ゲノム編集技術によって、発現調節領域 (*H19-ICR*) 配列をマウス個体内で反転させたところ、同配列が、父親由来と母親由来でそれぞれ異なる作用を持って、*H19* 遺伝子の発現を調節していることが分かりました。

## 用語解説

注1) DNA メチル化

メチル基の付加により DNA の一部が化学修飾されること。哺乳動物細胞では、ゲノム DNA の CpG 配列 (シトシンとグアニンが連続する配列) のシトシンがメチル化されることが多い。

注2) ゲノム編集技術

ゲノム上の任意の標的 DNA 配列の改変を可能にする技術。本研究では、CRISPR/Cas9 システムを用いた。

注3) プロモーター

転写因子複合体や RNA ポリメラーゼが結合して転写の開始を制御する、遺伝子の転写開始点付近の領域。

## 研究資金

本研究は、科学研究費補助金 (新学術領域研究「非ゲノム情報複製」、基盤研究、挑戦的研究) および 武田科学振興財団の研究プロジェクトの一環として実施されました。

## 掲載論文

【題 名】 Orientation of mouse *H19* ICR affects imprinted *H19* gene expression through promoter methylation- dependent and -independent mechanisms

(マウス *H19*ICR の遺伝子座内における方向性は、プロモーターのメチル化依存的および非依存的メカニズムによって、*H19* 遺伝子の刷り込み発現に影響を与える)

【著者名】 Matsuzaki H, Miyajima Y, Fukamizu A, and Tanimoto K

【掲載誌】 Communications Biology

【掲載日】 2021 年 12 月 17 日

【DOI】 10.1038/s42003-021-02939-9

## 問合わせ先

【研究に関すること】

松崎 仁美 (まつざき ひとみ)

筑波大学生命環境系 助教

URL: <https://sites.google.com/view/tanimoto-lab>

(筑波大学生命環境系 谷本啓司研究室)

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp