

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		レトロトランスポゾンを利用した哺乳類の胎生機構獲得			
研究テーマ (欧文) AZ		Mammalian viviparity and retrotransposon			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) オノ	名) リュウイチ	研究期間 B	2011 ~ 2012 年
	漢字 CB	小野	竜一	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Ono	Ryuichi	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京医科歯科大学 難治疾患研究所 エピジェネティクス分野 助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>申請者は、<i>Sirh</i> family 遺伝子群がレトロトランスポゾン由来の遺伝子群であり、爬虫類、鳥類、単孔類などの胎盤を持たない動物種には存在せずに、未熟な胎盤を持つ有袋類、真獣類のみに存在することを明らかにしている。このことから、哺乳類特異的な <i>Sirh</i> family 遺伝子群は、哺乳類特異的な機能を獲得した結果、現在でも哺乳類で高度に保存されていると考えられる。そこで、これらの遺伝子群の体系的な解析から、哺乳類特異的な機能の解明、哺乳類の進化の解明ができると考え解析を行った。</p> <p>【<i>Peg10</i> による胎盤形成機構の解明】 <i>Peg10</i> K0 マウスは胎盤組織が全く形成されないことから、<i>Peg10</i> は胎盤形成に非常に重要な機能を持っていることは明らかである。<i>Sirh</i> family 遺伝子群の一つである <i>Peg10</i> はレトロトランスポゾン由来の遺伝子であり、ORF1, ORF1-2 融合の 2 つのタンパクをコードしている。申請者は、ORF1 特異的な抗体、ORF2 特異的な抗体を作製し、これらの抗体を用いて免疫沈降法を行い、<i>Peg10</i> ORF1 に結合する Pbd1 (<i>Peg10</i> BinDing 1) の同定に至った。現在は、Pbd1 K0 マウスと <i>Peg10</i> K0 マウスを交配することで、これらのタンパクの結合がどのような機能を持っているのかの解析を行っている。これにより、レトロトランスポゾンであった <i>Peg10</i> が哺乳類の進化の過程で Pbd1 と結合することで、どのように哺乳類の進化に寄与したかを明らかにできる。</p> <p>【<i>Sirh</i> family 遺伝子群の胎盤での機能解析】 今回、新たに作製した <i>Sirh7</i> K0 マウスの解析を行った。<i>Sirh7</i> は妊娠初期の胎盤から高い発現を示し、中期になると labyrinth trophoblast の一部の活発に細胞増殖している細胞でのみ発現し、妊娠後期には発現が消失する。さらに、胎盤の幹細胞である TS 細胞を分化させると <i>Sirh7</i> の発現が速やかに誘導され、分化後 6 日目まで細胞増殖が止まると同時に <i>Sirh7</i> の発現はなくなる。これらのことから、<i>Sirh7</i> は、妊娠中期の胎盤の細胞増殖を制御している重要な遺伝子ではないかと考え、<i>Sirh7</i> K0 マウスの解析を行った。その結果、<i>Sirh7</i> は、中期胎盤において細胞分化異常の表現型を持つことが明らかになった。マウスの成熟胎盤は、trophoblast giant cells, spongiotrophoblast, labyrinth layer から成る。Spongiotrophoblast は、spongiotrophoblast cells および glycogen cells から成立している。<i>Sirh7</i> K0 マウス胎盤においては、glycogen cells は正常だが、spongiotrophoblast cells への分化が非常に減少していた。このことにより、<i>Sirh7</i> K0 マウスにおいては、正常な胎盤構造を構築できないことが明らかになった。本研究において、<i>Sirh1/Peg10</i>, <i>Sirh2/Peg11</i> の他に、マウス X 染色体に位置する <i>Sirh7</i> が正常な胎盤の発生に必須な機能を持つ事を明らかにすることができ、『哺乳類がレトロトランスポゾンを利用することで胎生機構を獲得した』という新たな哺乳類進化説を強く示唆できた。</p>					
キーワード FA	レトロトランスポゾン	胎盤			

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Identification of a Novel PNMA-MS1 Gene in Marsupials Suggests the LTR retrotransposon-derived PNMA Genes Evolved Differently in Marsupials and Eutherians.							
	著者名 ^{GA}	Iwasaki S. et.,al.	雑誌名 ^{GC}	DNA Research					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	Epub ahead of print
雑誌	論文標題 ^{GB}	Identification of tammar wallaby <i>SIRH12</i> , derived from a marsupial-specific retrotransposition event.							
	著者名 ^{GA}	Ono R. et. , al.	雑誌名 ^{GC}	DNA Research					
	ページ ^{GF}	211～219	発行年 ^{GE}	2	0	1	1	巻号 ^{GD}	18(4)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

We have previously reported that Sirh family genes, which are derived from retrotransposon, are highly conserved in placental mammals, but are missing in reptile, birds, and non-placental mammals. These facts suggest that Sirh family genes are highly conserved in placental mammals, because they acquired mammalian-specific essential functions during mammalian evolution. By analyzing Sirh family genes, we tried to reveal the mammalian-specific essential functions.

【The function of *Peg1* in placental formation】 Because *Peg10* KO mice have poorly developed placenta, it is obvious that *Peg10* has essential functions in placental formation. To reveal the mechanism of *Peg10*, I made anti-*Peg10* antibody and carried out Immunoprecipitation by using anti-*Peg10* antibody. As a result, I confirmed that *Pbd1* (*Peg10* BinDing 1) binds with *Peg10*. Now, by using *Peg10* KO mice and *Pbd1* KO mice, I am investigating how retrotransposon-derived *Peg10* acquired the function by binding with *Pbd1* during mammalian evolution.

【The function of *Sirh* family genes】 We made *Sirh7* KO mice, as a new member of *Sirh* family genes. *Sirh7* is highly expressed in early placenta, however, its expression gradually came to be restricted to highly dividing cells and finally disappeared after the mid-stage of gestation. Because *Sirh7* KO mice have reduced spongiotrophoblast cells in spongiotrophoblast, *Sirh7* have an essential role in the differentiation of trophoblast cells. Therefore, *Sirh7*, including *Sirh1/Peg10*, *Sirh2/Peg11* has essential functions in the placental formation, we could show the evidence that mammals acquired viviparous system by using mammalian-specific retrotransposon-derived *Sirh* family genes.