

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	ヒト特異的レトロトランスポゾンによる頭蓋骨形成促進遺伝子の発現調節機構の進化				
研究テーマ (欧文) AZ	Evolution of brain gene regulation by human-specific retrotransposon insertions				
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) スズキ	名) シュンスケ	研究期間 B	2016 ~ 2018 年
	漢字 CB	鈴木	俊介	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	SUZUKI	SHUNSUKE	研究機関名	信州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	信州大学 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所 助教				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)	<p>イントロン中に存在する SVA F1 レトロトランスポゾンの欠失により発現量が下がることが明らかになった <i>CDK5RAP2</i> および <i>MKL1</i> 遺伝子について、複数存在するアイソフォームのうちどの転写開始点からの発現がレトロトランスポゾン欠失の影響を受けたのかを調べた。小頭症の責任遺伝子である <i>CDK5RAP2</i> では、一番長いアイソフォームを作り出すメインの転写開始点からの発現が下がっていた一方、<i>MKL1</i> では、下流のエキソン内に新規転写開始点が存在し、そこから発現する短い転写産物の発現が下がっていたことが明らかになった。この新たな <i>MKL1</i> のアイソフォームからは、<i>MKL1</i> タンパク質の転写活性化ドメインを含んでいる C 末のみを有する短いタンパク質が翻訳される可能性がある。現在、この短い <i>MKL1</i> の発現量低下に伴いどのような遺伝子の転写に影響が出るのかを RNA シーケンスを用いて解析を行っており、SVA F1 レトロトランスポゾンの挿入によりこのアイソフォームの発現が増大したことの生物学的意義を見いだすことを試みている。</p> <p>また、SVA F1 レトロトランスポゾンの持つ内在性遺伝子の発現制御メカニズムの解析に関しては、BORIS と呼ばれるタンパク質が SVA F1 の <i>MAST2</i> 領域に結合することを報告した論文が発表された。現在、我々の見ている SVA F1 による遺伝子発現増強効果が BORIS 依存的または非依存的であるかを調べるために、BORIS の機能欠損細胞株を作成しているところである。</p> <p>さらに、ヒト iPS 細胞において <i>CDK5RAP2</i> および <i>MKL1</i> 遺伝子中に存在する SVA F1 レトロトランスポゾンを欠失させた細胞株を CRISPR/CAS9 システムを用いて作成し、神経系への分化を誘導した際の各種細胞レベルの表現系の観察実験を行うため、iPS 細胞の培養環境を整えているところである。</p>				
キーワード FA	レトロトランスポゾン	遺伝子発現調節	進化		

(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}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
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}	
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

Given that the expression levels of CDK5RAP2 and MKL1 genes were dramatically downregulated by the deletion of intronic SVA F1 retrotransposons, we first analyzed which promoters were repressed in multiple transcription start sites of these two genes. While the main promoter which produces the longest isoform was downregulated for CDK5RAP2, a novel promoter which is located in a downstream exon was repressed for MKL1, indicating novel short form of MKL1 was repressed by the deletion of SVA F1 retrotransposon in MKL1 locus. This result suggests that a short protein which has only C-terminal region of full length MKL1 including transcription activation domain is translated from this novel short form of MKL1. Now we are analyzing what sort of gene transcription is affected by downregulation of the short MKL1 using RNA-seq and trying to figure out some biological significance of that insertion of SVA F1 retrotransposon enhanced the expression level of this short MKL1 variant during human evolution.

For gene regulatory mechanism of SVA F1 retrotransposons, a recent paper reported that the BORIS protein, a chromatin structure related protein, is bound to 5' region of SVA F1 retrotransposons where is homologous to the first exon of MAST2 gene. Therefore, we now producing cell lines without BORIS function to clarify our observation of gene enhancement function of SVA F1 retrotransposons is BORIS dependent or not.

In addition, we are preparing the environment for iPS cell culture to observe any phenotypic effect of the cell line lacking SVA F1 retrotransposons during the differentiation into neurons from iPS cells.