



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2024年5月16日

報道機関 各位

L1 レトロトランスポゾンの転移によって エピゲノムが改変されることを発見 ～マウス亜種間のゲノムとエピゲノムの比較解析から～

【本研究のポイント】

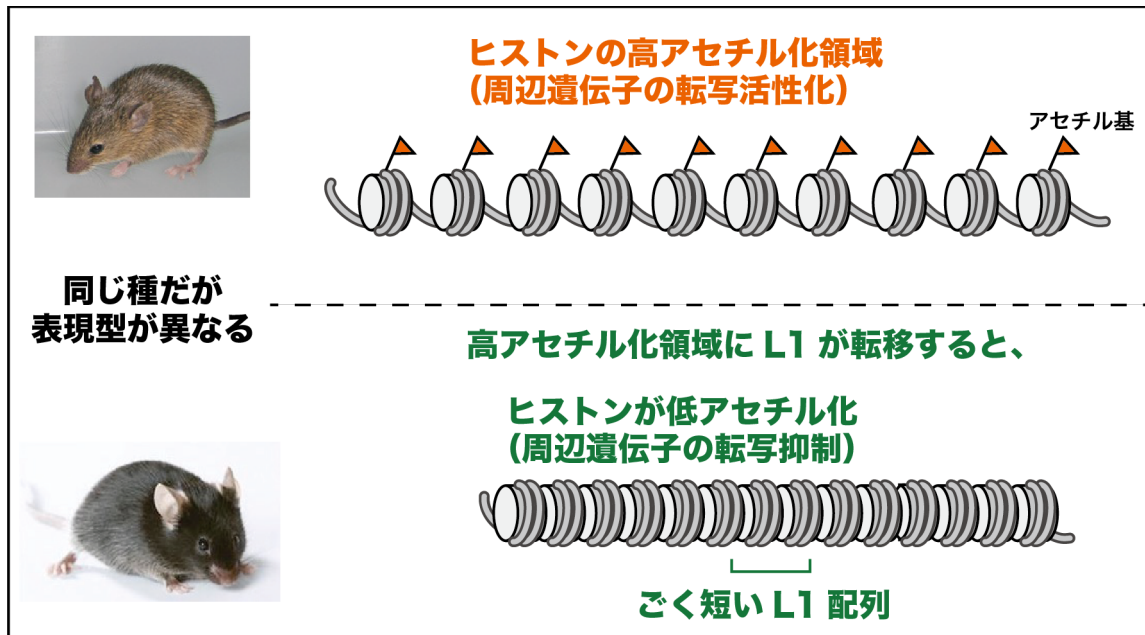
- ・異なる亜種(生息地域が異なり、表現型も異なる集団)由来のマウス系統(B6 と MSM) について、ゲノム、エピゲノム、遺伝子発現を統合的に比較した。
- ・ヒストンアセチル化^{注1)}が異なる領域では遺伝子発現も変化していた。
- ・レトロトランスポゾン^{注2)}の一種である L1 が転移すると、周辺領域が低アセチル化になることが分かった。
- ・進化の過程でゲノムの構造と機能が変化していく際に、レトロトランスポゾンの転移が重要な役割を担ってきたと考えられる。

【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の Beverly Ann Boyboy(ベバリ・アン・ボイボイ) 博士後期課程学生、一柳 健司 教授の研究グループは、由来亜種が異なるマウス系統の遺伝子発現(トランスクリプトーム)、ヒストンアセチル化状態(エピゲノム)、およびレトロトランスポゾン挿入の比較解析を行い、レトロトランスポゾン L1 の転移によってエピゲノム状態が変化し、遺伝子発現パターンも変化してきたことを発見しました。

マウスやヒトなど、哺乳類のゲノムは遺伝子密度やレトロトランスポゾン密度に著しい濃淡があります。この研究成果は、遺伝子密度の高いゲノム領域で L1 挿入が負の選択圧を受けるメカニズムの一端を明らかにしたことで、哺乳類ゲノムが進化する過程を理解するための重要な知見となると考えられます。

本研究成果は、2024年5月10日付、国際学術雑誌「Mobile DNA」にオンライン掲載されました。



【研究背景と内容】

マウス(ハツカネズミ)のゲノムには数万の遺伝子がありますが、これらはどの細胞でも発現(機能)しているわけではなく、それぞれの遺伝子が適切な細胞で、適切な時に発現することで生命が維持されています。遺伝子の発現はエピジェネティクス^{注3)}と呼ばれる機構で制御されています。これには、主にゲノム DNA のメチル化やヒストンタンパク質のメチル化とアセチル化が関わります。ヒストンのアセチル化は遺伝子発現を活性化するエピジェネティック修飾です。一つの細胞におけるエピジェネティックな状態の総体をエピゲノムと呼びます。進化の過程では、タンパク質のアミノ酸配列変化や遺伝子の消滅や生成に加え、遺伝子自体は変化せず、エピゲノムが変化することでも表現型の変化や多様性が生まれていると考えられています。

マウスはヨーロッパ、アフリカ、アジア、アメリカ、オセアニアに広く分布し、いくつかの亜種(生息地域が異なり、表現型も異なる集団)があることが知られています。亜種間で表現型の違いが生まれるメカニズムを理解するため、本研究では C57BL/6J(B6)と MSM/Ms(MS)という亜種の由来が異なる二つのマウス系統に注目しました。これらは約 100 万年前に分岐しました。なお、MSM/Ms は日本に生息するマウスから系統化されたメイドインジャパンのマウス系統です。どちらの系統も既にゲノム配列が決定されており、塩基配列が 0.6%ほど異なることが知られています。

この二つの系統のマウスを交配させて亜種間雑種を作りました。そして、肝臓をモデルとして遺伝子発現状態を mRNA-seq 法^{注4)}で、ゲノム全体にわたるヒストンアセチル化状態を ChIP-seq 法^{注5)}で解析しました。それぞれの亜種ゲノムに由来する遺伝子発現やヒストンアセチル化状態を区別する特殊な方法を用いて比較したところ、約 300 ヶ所でヒストンアセチル化レベルが大きく異なっており、遺伝子発現量も変化していることが分かりました。さらに、両系統のゲノム配列を比較し、約 12,000 個のレトロトランスポゾンの挿入の違いを同定しました(L1 レトロトランスポゾンが約 7,000 個、SINE レトロトランスポゾンが約 2,000 個、内在性レトロウイルスが約 3,000 個)。これらの挿入の違いとヒストンアセチル化状態を統合解析すると、系統特異的に L1 が挿入された領域では、挿入された系統のみでヒストンが低アセチル化状態になっていることが分かりました。さらに、ゲノム全体で L1 を調べてみると、その周辺は数千塩基対にわたって、やはり低アセチル化状態でした(図1)。さらに、この低アセチル化を引き起こすと考えられるタンパク質(KRAB 亜鉛フィンガータンパク質)を同定しました。これらの結果は L1 の転移によって、挿入部位周辺ではヒストンがアセチル化されにくくなり、遺伝子発現が低下してしまうことを示しています。

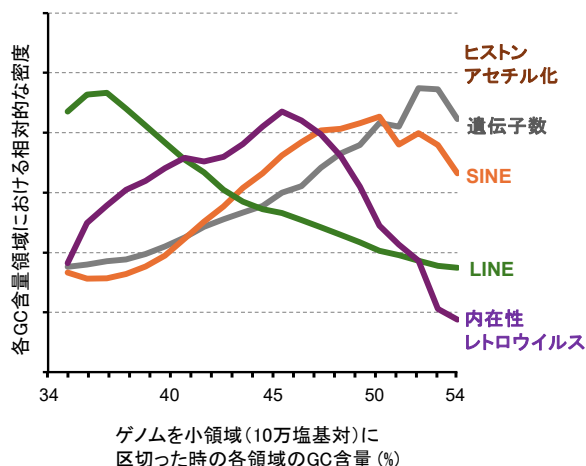
(図1) L1挿入箇所近傍のヒストンアセチル化状態



【成果の意義】

マウスやヒトのゲノムは、約半分がレトロトランスポゾン配列で作られています。中でも L1 は最も多いレトロトランスポゾンで、ゲノムの20%以上を占めます。L1 は完全なものでは 6,000 塩基対程度あるのですが、転移するときに短くなり、ゲノム内のコピーの半分以上が 500 塩基対にも満たない短い配列です。このような短い L1 はタンパク質コード領域(ゲノムの1%程度)に転移・挿入されない限りは特段の影響はないと考えられてきました。にもかかわらず、これらの短い L1 は遺伝子密度の濃い領域ではイントロンにも遺伝子間領域にも極めて少なく、一方、L1 によって転移する SINE はこれらの領域に多く挿入されていることが長年の謎でした(図2)。本研究の成果により、短い L1 であっても、挿入によって周辺領域のヒストンをアセチル化できない状態を作ることが明らかになりました。遺伝子の転写を行うためにはヒストンのアセチル化が必要ですので、これが起こらなくなるような

(図2) マウスゲノム内での各因子の密度分布



ゲノム変化は生物にとって有害です。これが「遺伝子近傍の L1 挿入にかかる負の選択圧」の正体である可能性が示唆されました。哺乳類ゲノムの進化過程の大きな謎を理解する上で重要な発見です。

【用語説明】

注 1) ヒストンアセチル化:

真核生物の核では、DNA はヒストン・タンパク質(H2A、H2B、H3、H4 の 4 種)と結合してヌクレオソームという構造を作っている。ヌクレオソームにおけるヒストンはアセチル化(アセチル基 [-COCH₃]が付加されること)を受けることがあり、アセチル化を受けるとヌクレオソームが緩み、転写が活発化する。

注 2) レトロトランスポゾン:

自身の配列を RNA に一度コピーしてから DNA を作り、その DNA をゲノムの別の場所に挿入する DNA 配列の総称。ヒトやマウスのゲノムの中に数百万コピーあり、ゲノムの約半分を占める。LINE(L1 を含む)、SINE、内在性レトロウイルスが知られている。

注 3) エピジェネティクス:

染色体(クロマチン)の化学修飾などにより、遺伝子の発現状態を制御するメカニズムのこと。例えば、転写活性化には 4 種のヒストンのアセチル化のほか、H3 の4番目のリジンのメチル化が重要なはたらきをもち、転写不活性化には H3 の 9 番目や 27 番目のリジンのメチル化が重要な働きをもつ。発生過程や環境適応などにおいて、エピジェネティックな遺伝子発現制御機構は特に重要である。

注 4) mRNA-seq 法:

細胞内の mRNA を回収、精製し、それらの塩基配列を網羅的に決定することにより、どの遺伝子の mRNA が、どの程度細胞内に存在しているのかを解析する手法。

注 5) ChIP-seq 法:

特定の修飾状態のヒストンなどに特異的な抗体を用いてヌクレオソームを回収し、その DNA の塩基配列を網羅的に決定することにより、ゲノムのどの領域にどのようなヒストン修飾が集積しているのかを解析する手法。

【論文情報】

雑誌名: Mobile DNA

論文タイトル: Insertion of short L1 sequences generates inter-strain histone acetylation differences in the mouse.

著者: Beverly Ann G. Boyboy、一柳健司

所属: 名古屋大学大学院生命農学研究科ゲノム・エピゲノムダイナミクス研究室

DOI: 10.1186/s13100-024-00321-0

Press Release

URL:

<https://mobilednajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13100-024-00321-0>



MAKE NEW STANDARDS.
東海国立
大学機構

東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

