

ゲノムインプリンティング

Genomic imprinting

鍵谷方子, 會川義寛

Fusako KAGITANI, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学大学院)

1. はじめに

ヒトなど有性生殖を行う生物では, 父親由来の生殖細胞と母親由来の生殖細胞が受精して個体が発生するので, その体細胞は, 父親に由来する1組と, 母親に由来する1組の合計2セットの染色体を持つ2倍体となる. これら2セットの染色体に含まれるgenomeは互いに父母どちらに由来したかに関わらず機能的に等価だと長い間考えられてきた. しかし, 近年になってgenomeにはどちらの親に由来したかの印が刷り込まれており, 一部の機能には由来による違いがあることが示された. この違いはgenomic imprinting (genomeへの刷り込み) と呼ばれる機構

が働いて起こる. genomic imprintingは哺乳類の個体発生に深く関わり, またヒトの一部の遺伝性疾患にも関与することから関心を集めている. 本稿ではgenomic imprintingについて, 近年明らかにされてきた事実を紹介する.

2. genomic imprintingとは

父親および母親由来の相対応する染色体を相同染色体homologous chromosomesと呼び, 各相同染色体の同じ位置に存在する遺伝子に対立遺伝子alleleと呼ぶ. 一般に, 2つの対立遺伝子の発現は等価であるということは, メンデル以来, 遺伝学の前提であ

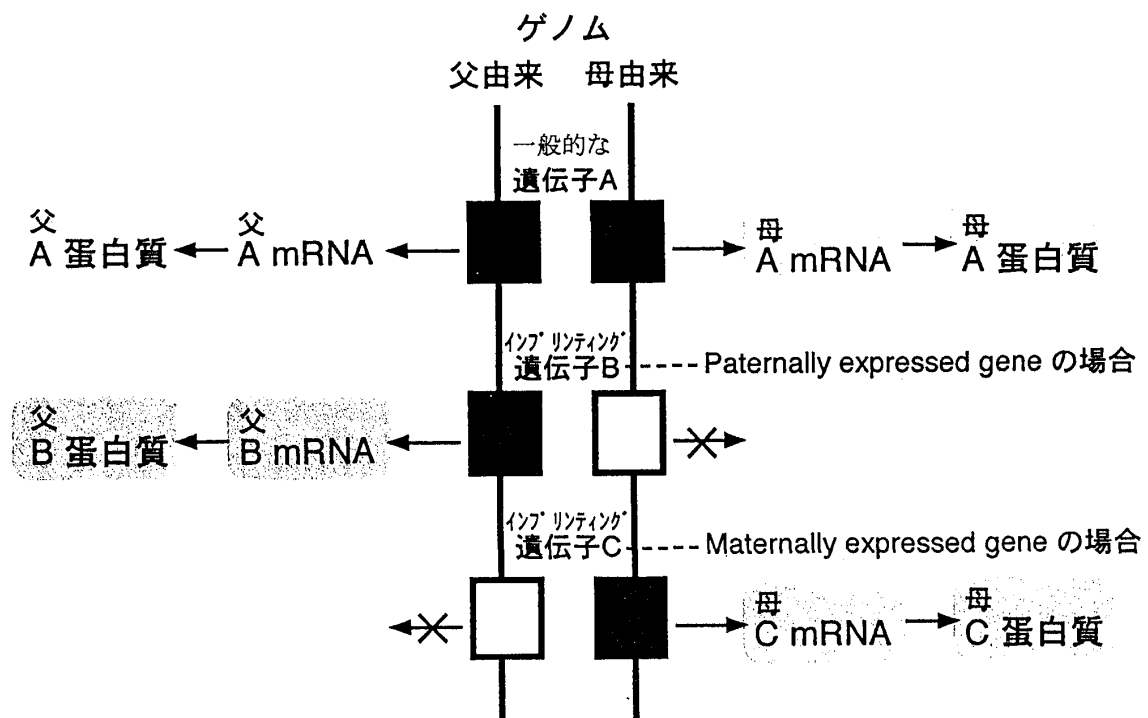


Fig.1 The expression of genomic imprinted genes.

った。このことは、多くの遺伝子には当てはまる。しかし、近年、ヒトを含めた哺乳類の一部の遺伝子において、対立遺伝子のいずれか一方の発現が抑制されている場合が見出されてきている。この現象を対立遺伝子排除と呼ぶ。このような遺伝子では、形質の発現が一方の対立遺伝子からのみしかなされないの、何らかの原因でその発現している側の遺伝子に欠損が起きたときには、その影響が大きい。

genomic imprintingは、対立遺伝子排除の機構の1つで、これにより2つの対立遺伝子のうち決まった一方の遺伝子発現が抑制される特徴がある。そのような遺伝子をimprinting遺伝子と呼ぶ。すなわち、一般的な遺伝子では父親由来と母親由来の対立遺伝子の両方が発現しているのに対し、あるimprinting遺伝子では常に父親由来の遺伝子が抑制されて母親由来の遺伝子からのみ発現しており、また別のimprinting遺伝子ではその逆が起こる (Fig. 1)。

このことは、それまで機能的に等価だと考えられていた父および母親由来のgenome間に違いが存在することを意味しており、遺伝学上の大きな発見であった。

3. 個体発生とgenomic imprinting

爬虫類や鳥類などでは単為発生によって成体になる例が知られている。(単為発生とは、有性生殖を行う生物の雌性生殖細胞(卵細胞)が、雄性生殖細胞(精子)なしに発生することをいう。)しかし、ヒトを含め哺乳類の場合、単為発生卵は胎児期初期までしか生存できない。以下の報告がそれを裏付けている。哺乳類においては、正常な個体の発生には、父親に由来するgenomeと母親に由来するgenomeの両方が必要なのである。これはすなわち、genomic imprintingが哺乳類の正常な個体発生に深く関わっていることを示している。

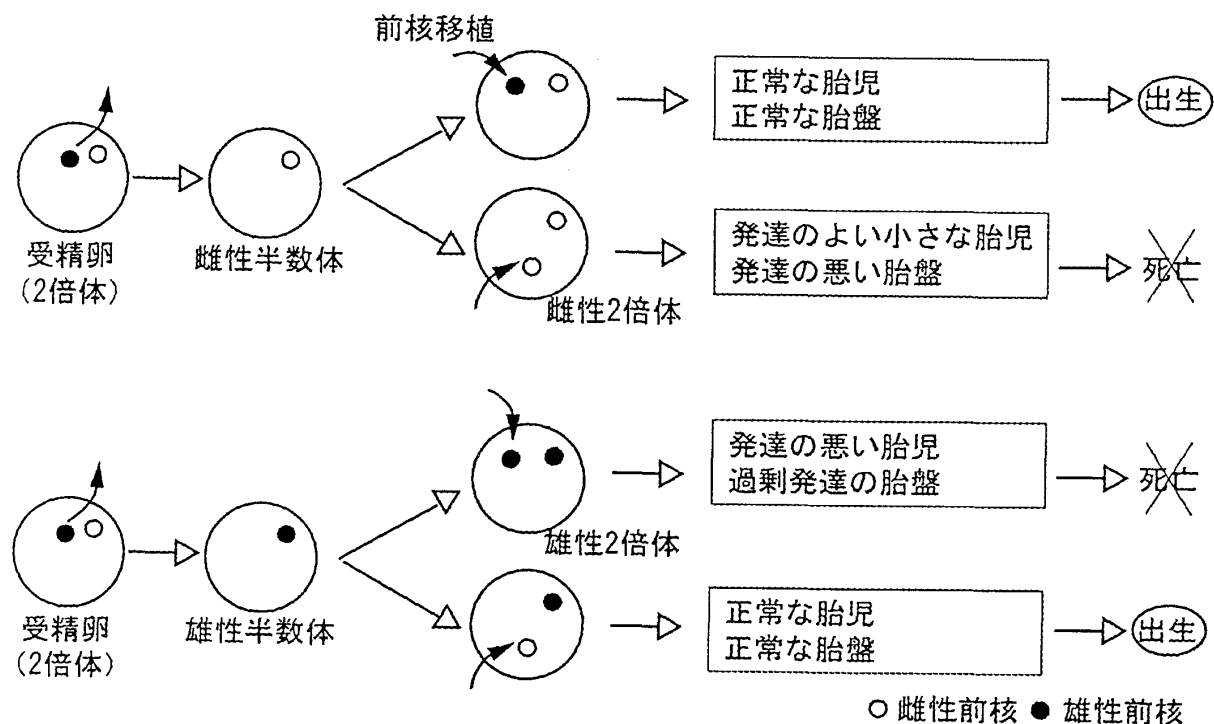


Fig.2 Paternal and maternal genomes are functionally different and both are required for normal mammalian development.

① 片親性2倍体 (マウス) :

1984年, SuraniとSolterら2つのグループは, マウス受精卵から核融合前の雄性前核 (精子由来の核), または雌性前核 (卵細胞由来の核) を顕微鏡下で除去し, 雌性半数体, または雄性半数体を作製した (Fig. 2). 雌性半数体には別の受精卵の雌性前核を, 雄性半数体には別の受精卵の雄性前核を移植し, 雌由来のgenomeのみからなる雌性2倍体の卵, 雄由来のgenomeのみからなる雄性2倍体の卵をそれぞれ作製した. また, 同様に前核移植を行うことにより雌雄両性2倍体の発生卵も作製した. その結果, 雌雄両性発生卵は正常に個体発生したのに対し, 雌性および雄性発生卵はいずれも正常に個体まで発生せず, 発生の途中で死に至った (Fig. 2).

死ぬ前の発生の途中段階で三者を比較すると, 雌性発生卵由来の胚は, 両性発生卵由来の胚に比べて, 大きさは小さいが発生段階はほとんど同じで特に異常は見られなかったが, 栄養芽層や羊膜は十分に発

生していなかった. 逆に, 雄性発生卵の場合, 胚は十分に発生していないが, 栄養芽層や羊膜は異常に発達していた (Fig. 2).

これらの結果から, 正常な個体発生には父親, 母親双方に由来する両方のgenomeが必要であることが示され, 両者のgenomeは機能的に異なることが示唆された.

② 片親性2倍体 (ヒト) :

ヒトにおいても単為発生が自然発生的に起こることとはあるが, 正常な個体発生は生じない. 雄性発生では絨毛上皮が異常増殖する胞状奇胎となり, 雌性発生では骨や歯, 皮膚など生体組織の断片を内部に含む卵巣奇形腫となる. 胞状奇胎と卵巣奇形腫の特徴は, 前述のマウスの実験における雄性, 雌性発生の特徴と類似している.

③ 片親性染色体部分重複 (uniparental disomy) :

生殖細胞形成の際, 減数分裂時に染色体の一部において, 対になった染色体が離れない染色体不分離

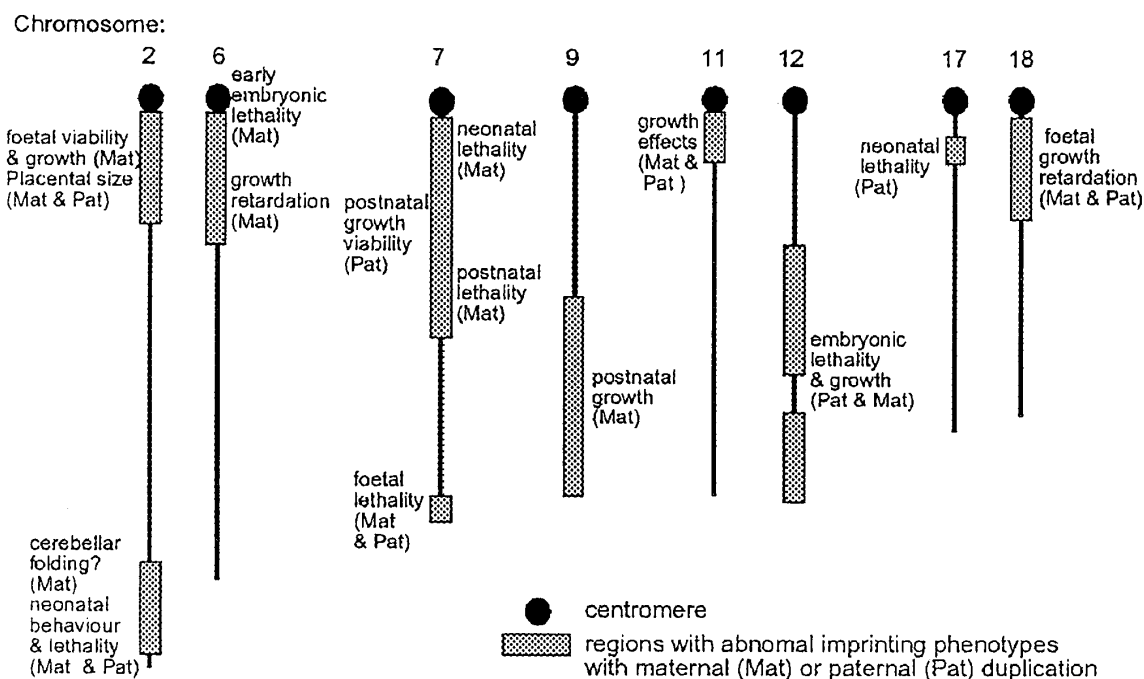


Fig.3 Mouse imprinted regions and phenotypes.

(Mammalian Genetics Unit Harwell UK homepage, Beechey C, 2002, modified)

が起こることがある。このような染色体をもつ生殖細胞と正常な生殖細胞とが受精した場合に、一对の染色体が、一部の領域で片親のみに由来する片親性染色体部分重複となることがある。この現象を利用して以下の研究成果が得られている。

1985年, Cattanachらは、マウスの2番染色体や11番染色体が母親性に染色体部分重複した場合と、父親性に部分重複した場合とでは、表現型が異なることを示した。その後、さらに彼等は、染色体の様々な領域において片親性染色体部分重複となったマウスを作製し、一方の親由来の染色体のみしかない、胎児期の様々な段階で致死となる染色体領域や、生後致死、行動異常、成長異常などになる様々な染色体領域 (imprinting領域) を明らかにした (Fig. 3)。このような染色体のそれぞれのimprinting 領域上には、正常な発生、成長、行動などに関与する重要な遺伝子が存在し、それらの遺伝子はその由来に関する情報のimprintingを受けている可能性がある。実際、この領域には以下に述べるimprinting遺伝子

が多数見いだされてきている。

4. imprinting 遺伝子

imprinting遺伝子には、父親由来のgenomeからのみ発現する遺伝子paternally expressed geneと、母親由来のgenomeからのみ発現する遺伝子maternally expressed geneとがある。最初に見出されたのはマウスのinsuline様成長因子II (*Igf2*) 遺伝子である。

DeChiaraら (1990,1991) は*Igf2*の機能を欠損させたknockoutマウスを交配させ、2つの対立遺伝子がどちらも欠損しているマウス、母親由来の、および父親由来の対立遺伝子にのみ欠損のあるマウスをそれぞれ作製した。それぞれのマウスは順に発育不良、正常に発育、発育不良であった。このことは*Igf2*が父親由来の対立遺伝子からのみ発現していることを示しており、imprinting 遺伝子として同定された。

以来、現在に至るまでにヒトやマウスにおいて50以上のimprinting遺伝子が見い出されている。主なものをtable 1に示す。

table 1 genomic imprinted genes

マウス 遺伝子	発現 対立遺伝子	ヒト遺伝子	発現 対立遺伝子	機 能
<i>Gnas</i>	父由来	<i>GNAS1</i>	父由来	G 蛋白質 α サブユニット
<i>Peg1/Mest</i>	父由来	<i>PEG1/MEST</i>	父由来	加水分解酵素
<i>Peg3</i>	父由来	<i>PEG3</i>	父由来	Zn フィンガー蛋白質
<i>Znf127</i>	父由来	<i>ZNF127</i>	父由来	Zn フィンガー蛋白質
<i>Snrpn</i>	父由来	<i>SNRPN</i>	父由来	スプライシング
		<i>PAR5</i>	父由来	RNA
		<i>PAR1</i>	父由来	RNA
<i>Mash2</i>	母由来	<i>HASH2/ASCL2</i>	母由来	転写因子
<i>Ins2</i>	父由来	<i>INS</i>		血糖調節
<i>Igf2r</i>	母由来	<i>IGF2R</i>	両方由来	IGF-II の分解
<i>H19</i>	母由来	<i>H19</i>	母由来	RNA
<i>Igf2</i>	父由来	<i>IGF2</i>	父由来	胎児成長因子
<i>Mas</i>	母由来	<i>MAS</i>	両方由来	原癌遺伝子
<i>Xist</i>	父由来	<i>XIST</i>		X 染色体不活性化
<i>Wt1</i>		<i>WT1</i>	母由来	癌抑制遺伝子

5. genomic imprintingの機構

genomic imprintingの機構には、少なくとも次の様な、後遺伝的な過程が必要と考えられる。

2倍体である受精卵のgenomeはそれぞれ父、母どちらに由来したかを記憶している。個体へ発生する際に体細胞分裂を繰り返しても、その記憶は維持される。しかし、個体の精巣または卵巣において生殖細胞へと分化する際には、そのimprintされた情報は消去される。そして、次世代に伝えられる卵や精子が持つ半数体のgenomeには新たな記憶、すなわち、その個体が雌なら母親としての、雄なら父親としての新たな情報が刷り込まれる (Fig.4)。

この様に、on, off可能で、かつ遺伝子発現の制御にも関与できるimprintingの機構はいまだ明らかではないが、この条件を満たし得るDNAのmethylationが重要な働きを担っていると考えられている。

その根拠の1つはimprinting遺伝子においてDNAのmethylationの程度が対立遺伝子間で異なる証拠が見つかっていることである。例えば、maternally expressed geneであるマウス*H19*遺伝子は、父親由来の対立遺

伝子の5'上流領域が高度にmethylationされているが、逆に母親由来の対立遺伝子ではmethylationの程度が低い (Ferguson-Smith AC et al, 1993; Bartolomei MS, 1993)。さらにそのmethylationによって、*H19*の発現も調節されている (Elson DA et al, 1997)。その他*Igf2r*, *Snrpn*遺伝子など、いくつかのimprinting 遺伝子でgenome間のmethylationの違いが見い出されている。

一方、DNAをmethylationする酵素であるmethyl基転移酵素(DNA methyl transferase)の遺伝子をknockoutしたマウスでは、imprinting 遺伝子の発現に対立遺伝子間の違いがなく、胎児期に死亡した。このことは、methylationが少なくとも対立遺伝子間に発現の差を生じさせるのに必須であることを示唆している。

DNAのmethylationはDNA複製時にも維持され、また脱methylationの機構も存在する。さらに遺伝子発現の調節にも関与し得ることもgenomic imprintingの機構として適合する。

6. 遺伝性疾患や発癌との関係

ヒトとマウスでは染色体数や遺伝子配列などが異

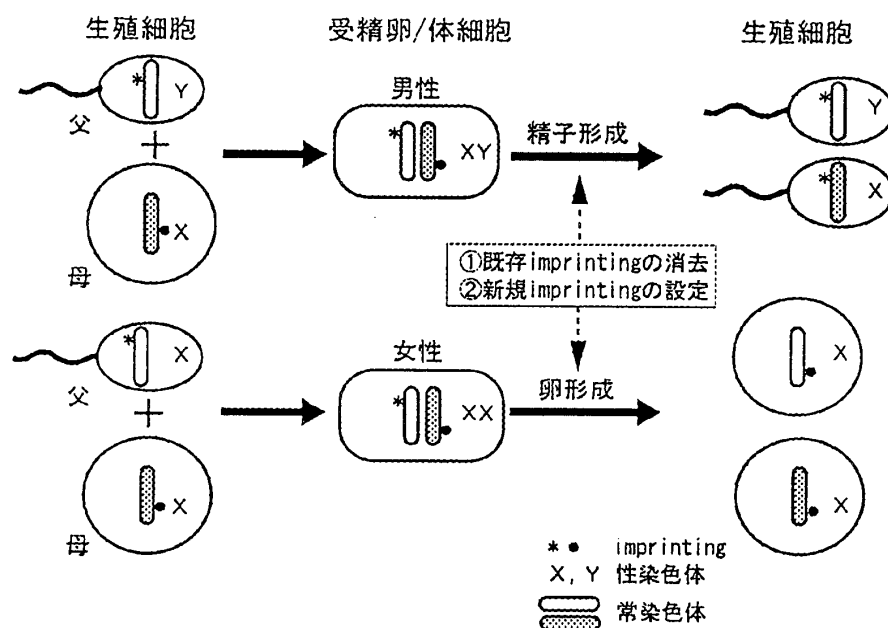


Fig. 4 A diagram of showing a process of obtaining and erasing genomic imprinting memory.

(Strachan Tら, 「ヒトの分子遺伝学」第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2001より改変)

なるが、部分に分けて比較すると、かなりの部分に相同性がある。これに従い、前述のマウスのimprinting領域をヒト染色体上に当てはめると、いくつかの領域が、ヒトにおいて様々な遺伝性疾患や癌の原因となる染色体領域と重なっていた。

マウスにおいて、片親性染色体部分重複になると重大な表現型を示すimprinting遺伝子が、ヒトにおいてもimprintingを受けていれば、何らかの原因で一方の親由来の染色体部分が欠失した時に、その影響が大きく重篤な異常につながる可能性がある。

一方でこれまで不明であったいくつかの遺伝性疾患や癌の原因、病態、遺伝の仕方が、imprintingによって説明可能なものが出てきた。

実際に、imprintingが関与すると推定されている疾患の一例を挙げる。ヒトの染色体領域15q11-13の缺失は、母親に由来すると精神遅滞、難治性癲癇などを特徴とするAngelman症候群を、父親に由来すると新生児期からの筋緊張低下、幼児期からの過食や肥満などを特徴とするPrader-Willi症候群を発症する。

これは、どちらの親由来の染色体領域に缺失が由来したかによって表現型が異なるので、imprintingの関与が考えられ、この染色体領域にpaternally expressed gene と maternally expressed gene が存在することが予想される。実際、この領域に見出された*SNRPN*遺伝子は、マウスでもヒトでもimprinting遺伝子であることが証明されている。

その他、Wiedemann-Beckwith症候群、Huntington病、筋緊張性ジストロフィー、神経線維腫症1型、脆弱X症候群、Wilms腫瘍なども、その表現形の発現の仕方や遺伝様式からimprintingの関与が考えられている。

7. おわりに

genomic imprintingはまだ比較的新しい研究分野であるが、急速に研究が進んでいる。最近では、体細胞の核を未受精卵に移植して作製する体細胞クローン動物との関りでも注目されている。体細胞クローンにおける出生率の低さ、胎盤の異常など種々の異常にgenomic imprintingが関与する可能性があると考えられている。

参考文献

1. Strachan T & Read AP, 「ヒトの分子遺伝学」第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2001.
2. 岡田益吉ら編, 「生殖細胞の発生と性分化」, 共立出版, 2000.
3. 石野史敏, 石野-金児智子, 「蛋白質・核酸・酵素」45, 1909-1919, 2000.
4. Surani MAH et al, Nature 308: 548-550, 1984.
5. McGrath J & Solter D, Cell 37: 179-183, 1984.
6. Cattanach BM & Kirk M. Nature 315: 496-498, 1985.
7. Beechey RB & Cattanach BM, Mause Genome 93: 858-859, 1995.
8. DeChiara TM et al, Nature 345: 78-80, 1990.
9. DeChiara TM et al, Cell 64: 849-859, 1991.
10. Ferguson-Smith AC et al, Nature 362: 751-755, 1993.
11. Bartolomei MS et al, Genes Dev 7: 1663-1673, 1993.
12. Elson DA & Bartolomei MS, Mol Cell Biol 17: 309-317, 1997.
13. Inoue K et al, Science 295: 297, 2002.
14. Mammalian Genetics Unit, Harwell UK Homepage: <http://www.mgu.har.mrc.ac.uk>.