

平成 29 年 12 月 15 日

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 29 年 12 月 19 日(火)午前 5 時
 新 聞 … 日本時間 平成 29 年 12 月 19 日(火)朝刊

遺伝子スイッチの「移設」が手に水かきを作る

■ 概要

生物の体が作られるときには、どの組織でどの遺伝子の働きがオンになるかが重要です。遺伝子をオンにする「スイッチ」として働くエンハンサー⁽¹⁾と遺伝子の組み合わせが生物の多様な「かたち」を生み出すと考えられています。

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所の毛利亘輔博士研究員、城石俊彦教授、豊田敦特任教授らのグループは、ある遺伝子が使っていたエンハンサーが別遺伝子の近くにコピー＆ペーストされること、いわばスイッチが「移設」されることによって形態の変化が生じることを明らかにしました。

本成果では、指の間に皮膜が張って水かき状の構造になる変異マウス、Hammer toe (*Hm*)において、Sonic hedgehog (*Shh*) 遺伝子の近くに別染色体からのエンハンサーが挿入されていることを明らかにしました。その結果、様々な組織の形態形成に働く Sonic hedgehog (*Shh*) 遺伝子が、本来オフになっている指間部でオンになって、指間部の皮膚の構造が変化していたのです。つまり、エンハンサーの移設によって *Hm* 変異体は水かきを獲得したのです。

本成果が、生物の形態の多様性を作り出す仕組みを理解する大きなヒントになることが期待されます。

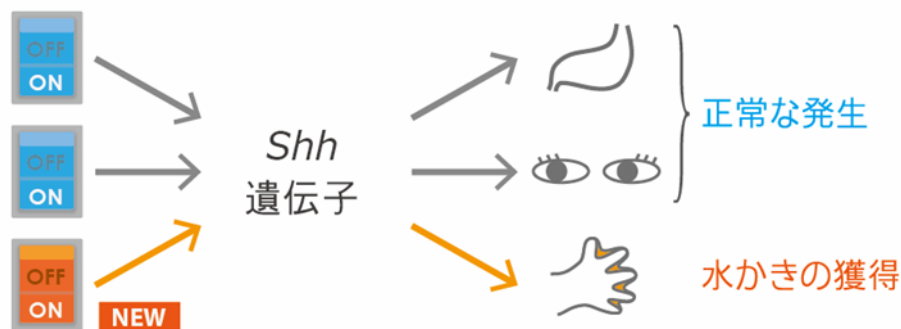


図1 指で働くエンハンサーが移設されたことで *Shh* 遺伝子が指間部でオンになり、水かきの獲得につながった。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」に平成 29 年 12 月第 4 週(米国東部標準時間)に掲載されます。

論文タイトル: Enhancer adoption caused by genomic insertion elicits interdigital *Shh* expression and syndactyly in mouse
(ゲノム挿入によるエンハンサーの移設がマウス指間部の *Shh* 発現と合指を誘導する)

著者: Kousuke Mouri, Tomoko Sagai, Akiteru Maeno, Takanori Amano, Atsushi Toyoda, Toshihiko Shiroishi
(毛利亘輔、嵯峨井知子、前野哲輝、天野孝紀、豊田敦、城石俊彦)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

遺伝子の発現は組織特異的なエンハンサーによって制御されています。すでに存在するエンハンサーが、染色体の一部の転移や挿入、逆位など大規模なゲノムの構造変化によって別の遺伝子の近傍に移ることがあります。このようなエンハンサーの「移設」は DNA 配列を転用して遺伝子発現を変化させることができると予測されていました。つまり、新しいエンハンサーの獲得によって、発生関連遺伝子は新たな制御を受け、形態の変化や進化につながると考えられます。

● 本研究の成果

マウス変異体 Hammer toe (*Hm*)は半世紀以上前に単離された変異体で、指間部の細胞死⁽²⁾が抑制されることで指の間に膜が残ります。この細胞死の抑制はアヒルの水かきやコウモリの翼が作られるメカニズムと同じです。本グループは、指間部の膜が残るのは、*Hm* 変異体において本来 14 番染色体に存在する 150kb⁽³⁾のゲノム断片が 5 番染色体の Sonic hedgehog (*Shh*)遺伝子上流域に挿入(コピー&ペースト)されたことが原因であることを明らかにしました。*Shh* 遺伝子は多くの組織で形態形成に関わる重要な遺伝子ですが、マウスの指間部では本来、発現せず、指間部の膜はなくなります。挿入された 150kb の断片をゲノム編集による DNA 欠失実験などによって詳細に解析したところ、この断片には指間部で遺伝子を活性化させる 3 つのエンハンサーがあることを突き止めました。さらに 3 つのエンハンサーの活性を解析したところ 3 つのエンハンサーは 1 つずつでは活性が不完全で、3 つが協調的に働くことではじめて指間部の膜が残ることがわかりました。すなわち、150kb のように長い配列がまとめて移動したことが、新しい遺伝子の発現に必要なだったのです。

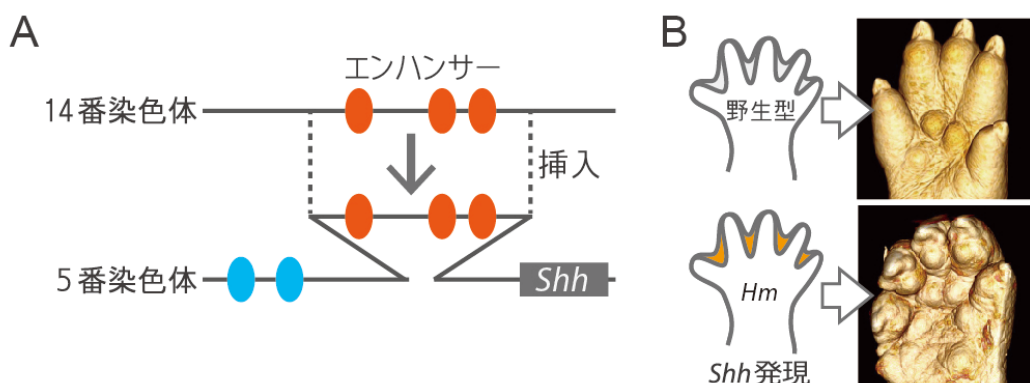


図2 (A)*Hm* 変異体では、複数のエンハンサーを含む配列が *Shh* 遺伝子の近くに挿入されていた。(B)野生型および *Hm* の手のマイクロ CT スキャン像。*Hm* では指間部に *Shh* 遺伝子が発現した結果、膜が残り、指が分離しない。

さらに、*Hm* 変異マウスの詳細な解析により、3つの新しいエンハンサーの働きにより指間部で発現するようになった *Shh* 遺伝子は、別の遺伝子である Chordin (*Chrd*)の発現を誘導することにより、本来指間部で起こるはずの細胞死を抑制し、その結果、水かきを形成することがわかりました。元々、マウスに存在したエンハンサーと遺伝子の新しい組み合わせが、遺伝子のネットワークを動かし、新しい形態を作っていく様子を捉えることができたのです。

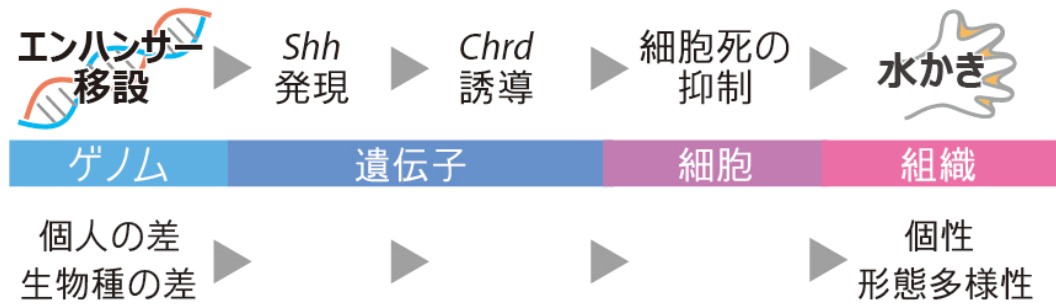


図3 この研究は、ゲノムの変化が組織の形態を変化させるまでのプロセスを明らかにした。

● 今後の期待

近年の DNA シーケンシング技術の進歩により、ヒトやマウスなどの同一種内の個体間に、長い配列を含む挿入や欠失などのゲノム構造の違いが多数存在することがわかってきました。このようなゲノム構造の個体差が生き物の形態や活動にどのような効果を持つかの確かなデータはありませんでした。本研究は、ゲノム構造の個体差には、遺伝子スイッチ(エンハンサー)が含まれるケースがあることを証明しました。この発見は、ゲノム構造の個体差(多型)の影響を調べる研究に大きな影響を与えると考えられます。

また、コウモリでは水かきのある翼が形成される時期に指間部で *Shh* がオンになっていることもわかっています。水かきや翼の進化を含め、既存のエンハンサーの移設による遺伝子スイッチの獲得は形態進化を考える上でも大いに参考になるでしょう。

■ 用語解説

(1) エンハンサー:

ゲノム上の塩基配列で、遺伝子調節タンパク質(転写因子)と結合することで遺伝子の発現を調節する、いわば遺伝子スイッチの機能を持つ。

(2) 指間部の細胞死

手が形成されるときに、指と指の間にあった細胞群が死ぬことで個々の指が分離する。水かきや被膜構造を持つ多くの生物ではこの細胞死が起こらないため指の間に被膜が残る。

(3) kb

DNA の塩基配列の長さの単位。1kb は 1000 塩基を表す。多くのエンハンサーの長さは 1kb 程度。

■ 研究体制と支援

本研究は情報・システム研究機構国立遺伝学研究所哺乳動物遺伝研究室の毛利亘輔、嵯峨井知子、前野哲輝、天野孝紀、城石俊彦、それに同研究所比較ゲノム解析研究室の豊田敦らの研究グループによって遂行されました。

本研究の一部は、文部科学省の科学研究費補助金(科研費番号 JP15J06985, JP17K15162, JP17K19411)の支援を受けておこなわれました。

本研究成果にはマイクロ CT スキャンの技術が貢献しています。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 哺乳動物遺伝研究室
教授 城石 俊彦(しろいし としひこ)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明(せいの ひろあき)