

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名

ゲノム変動に対する経世代交代による生存適応の機構解析

Analyses on adaptive response of animals to genomic fluctuation through generational transition

研究期間

令和 1 年 10 月 ～ 令和 6 年 4 月

報告年月

令和 6 年 7 月

研究代表者

国立研究開発法人 理化学研究所 生命医化学研究センター 免疫器官形成チーム 上級研究員
近藤 隆

RIKEN-IMS, Laboratory for Developmental Genetics, Senior Scientist
Takashi Kondo

概 要

一般的に遺伝病などの疾病は遺伝子・DNA、染色体・ゲノムの変化によって生じると考えられている。しかしながら、その浸透率（疾病発生率）はほとんどの場合、いわゆるメンデル遺伝の法則に従うことなく、幸いにして 100%ではない。これらの事例として、形質発現（発症）の確率変化（表現型のゆらぎ）といった現象のみならず、遺伝子座の伝達比率そのものに偏りが生じる（伝達比率のゆがみ）などという現象が知られており、その一部は、疾病原因遺伝子座の他の遺伝子座による影響である場合も存在するが、その多くは現在の遺伝に対する知識では説明がつかない。

我々がこれまでに作成したマウスのいくつかに、①表現型の発現に対して明確な補償機構を有するもの、②雌雄において遺伝子座の伝達比率が明らかに異なるものが出現してきたことから、これらの遺伝における機構を解明することで、新たな疾病発現機序の解明、予防、さらには生存適応に対する機構の解明を目指す。

①表現系の揺らぎに対する進化的適応

ゲノム中には数多くの CGI と呼ばれる配列が存在しており、そのうちの多くは発生遺伝子のプロモーターに存在しており、ポリコムクロマチン因子群によって発現調節を受けている。一方でこれらのプロモーター群を含む CGI 領域はポリコムを介し、相互作用をしている事が知られている。これらの相互作用が遺伝子発現調節に必須である事を示すため、**Meis2** 遺伝子の下流にある CGI を欠失した変異を作成した。致死性により、この領域が遺伝子の発現に重要な役割を持っている事が判明したが、同時に、その致死性を回避する個体、および系統が出現した。それら、ゲノムの変化に適用した個体、系統は欠損した CGI ではなく、新たに相互作用する CGI を見出し、新しい染色体高次構造を形成している事を見出した。現在、その詳細を解析していると並行して、論文の準備を行っている。

②遺伝子座の子孫伝達頻度の歪み

メンデルの遺伝法則によれば、全ての遺伝子座は独立に、平等に分配されることになっている。しかしながら、二番染色体上にある遺伝子 **Meis2** の、あるエンハンサーの欠損を持つ領域は、雌雄において、その伝達比が大きく歪んでおり、雄親から伝達した場合、ほとんどの場合、雄にしか伝達していかない事を見出した。この伝達比の歪みは、雌雄特異的な致死性等に依存していないことも既に見出している。精子形成において Y 染色体を持つ精子と X 染色体を持つ精子における欠損領域出現比率に依存している事を見出した。その原因を解析すべく、野生型マウスの精子形成過程の細胞を対象に、HiC と呼ばれる染色体高次構造の解析を行なったところ、二番染色体の一部と X 染色体の一部が相互作用をおこなっている事が示唆された。現在、この相互作用のより詳細な解析を行い、減数分裂の特定時期に特異的にこれらの領域が相互作用を起こす事を見出した。現在、これらの相互作用が実際に染色体分配の歪みに寄与している事を確認すると同時に、この相互作用形成についてのより詳細な解析を行なっている。

これらの現象は新たな疾病発現機序の解明、予防に対しての知見をもたらすと同時に、生存適応、進化の新たな機構の理解をもたらすと考えている。