

News Release

2009年12月15日
京都大学 物質-細胞統合システム拠点

生殖細胞のゲノムを利己的遺伝子から守る 新たな蛋白質を発見

研究成果のポイント

- 今回発見した TDRD9 蛋白質は生殖細胞のゲノム中で利己的な転移性遺伝子（レトロトランスポゾン [用語1]）が増幅する事を防ぐ。
- Tdrd9 遺伝子を欠損する雄マウスは生殖細胞でレトロトランスポゾンが異常に増幅して広範な細胞死を起こす結果、精巣が萎縮して無精子症による不妊となる。
- TDRD9 蛋白質は生殖細胞に特徴的な低分子 RNA である piRNA [用語2] とゲノムの後生的修飾（エピジェネティクス [用語3]）の制御を通じてレトロトランスポゾンを抑制する。
- 今回の成果は生殖細胞のゲノム防御メカニズムや利己的遺伝子と進化の関係等の基礎生物学の研究に役立つと共に、ヒトや動物を含めた男性不妊症の原因究明や生殖医療への応用等に繋がる事が期待される。

京都大学、大阪大学、東京大学、国立遺伝学研究所、三菱化学生命科学研究所、国立成育医療センター研究所、米コロラド大学、仏ヨーロッパ分子生物学研究所 (EMBL)、オーストリア分子病理学研究所 (IMP) の研究グループは、哺乳類の生殖細胞のゲノムを利己的な転移性遺伝子から守る新たな蛋白質を発見し、その作用機序を明らかにしました。この成果は男性不妊症の原因究明やゲノム機能の新たな制御方法の開発に役立つと期待されます。

京都大学 再生医科学研究所の **中馬新一郎** 助教、同大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) の **中辻憲夫** 教授らの研究グループは、生殖細胞で特異的に発現する Tdrd9 遺伝子を発見し、同遺伝子欠損マウスの作出、解析により詳しい生理機能の研究を行いました。Tdrd9 遺伝子を失うと雄生殖細胞でレトロトランスポゾンの発現が異常に亢進してゲノムが広範に損傷を受ける結果、精子細胞が全く形成されずに不妊になります。TDRD9 蛋白質は低分子 RNA である piRNA 結合蛋白質 MIWI2 と協調して働きますが、この TDRD9-MIWI2 複合体が piRNA 生合成を通じてゲノムのエピジェネティクス修飾 (DNA メチル化) を協調して制御する結果、レトロトランスポゾンを安定に抑制して生殖細胞を保護する働きを持つ事が明らかとなりました。TDRD9 蛋白質、レトロトランスポゾンはヒトを含む哺乳類や他の動物種でも広く保存されています。

これにより、基礎生物学的な観点からゲノムと利己的遺伝子の関係や種の進化の研究に役立つと共に、ヒト、産業動物、野生動物等を含めた男性不妊症の原因解明、生殖医療の発展、またゲノムのエピジェネティクス修飾の新たな制御方法の開発等に繋がる事が期待されます。これらの成果は、2009年12月15日付けの米科学誌ディベロップメンタル・セル [用語4] に掲載されました。

背景

哺乳類のゲノムのうち内在性の蛋白質をコードする遺伝子領域は約 1%程度であり、その他の領域の約半分近く(40-50%)を転移性遺伝子であるトランスポゾンの繰り返し配列が占めています。トランスポゾンにはゲノム上を転移する DNA 型トランスポゾンと RNA を介して増幅、転移を行う RNA 型レトロトランスポゾンとがありますが、特に後者のレトロトランスポゾンが活性化するとゲノムの様々な部位に高い頻度で挿入が起こり、突然変異や染色体不安定性等を通じて細胞の性質が変化して様々な疾患の原因となります。また特に生殖細胞でレトロトランスポゾンが増幅、転移すると本来の遺伝情報が変化して子孫に伝わる事から、個体の重篤な発生異常や遺伝病が起こる危険性が高くなります。この為、生殖細胞をレトロトランスポゾンから守るしくみは我々ヒトを含めて個の発生、種の維持に重要な働きをしています。レトロトランスポゾンを抑える分子メカニズムは DNA メチル化による転写抑制と低分子 RNA を介した RNA 干渉の 2 種類の経路が分かっています。しかしそれぞれの経路で働く鍵となる遺伝子の多くは未だ謎にまつまっています。また生殖細胞を守る特別なしくみや DNA メチル化と RNA 干渉が協調して働くメカニズムの解明も進んでいませんでした。

研究手法

ゲノム DNA データベースの探索により Tdrd9 遺伝子を発見し、生殖細胞での発現を確認した後、生化学的実験により TDRD9 蛋白質の分子機能を調べ、遺伝子改変マウス作製により生理機能の実証を行いました。マイクロアレイ実験、次世代型超高速シーケンス、プロテオミクス解析等を組み合わせて調べる事で、Tdrd9 遺伝子が生殖細胞の発生分化とゲノム恒常性に与える影響を明らかにしました。

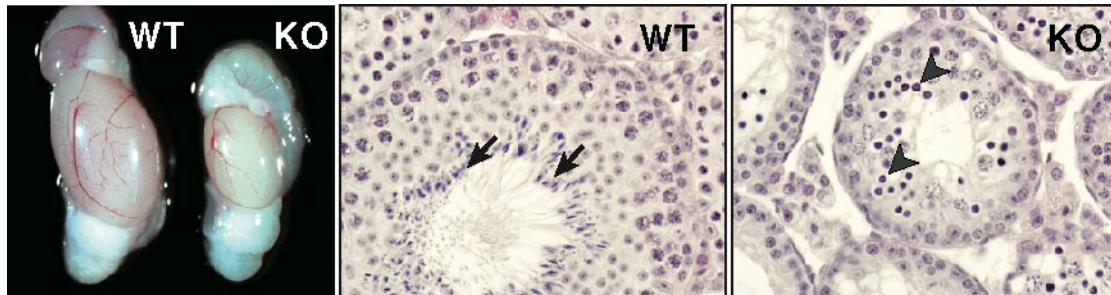
研究成果

当研究グループは tudor ドメイン蛋白質をコードする Tdrd 遺伝子ファミリーの研究を進めています。今回新たに発見した Tdrd9 遺伝子は雌雄生殖細胞の発生過程で発現しますが、遺伝子欠損マウスを作製した所、雄特異的に不妊になる事が分かりました。Tdrd9 遺伝子が無いマウスでは雄生殖細胞の減数分裂の途中で広範な細胞死が起こり、成熟精子は全く形成されません。Tdrd9 遺伝子欠損マウスと正常なマウスを比較した結果、Tdrd9 遺伝子欠損マウスの精巣ではレトロトランスポゾン LINE-1 の発現が異常に増加しており、ゲノム全体に大規模な DNA 損傷が起きる結果、アポトーシスによる細胞死が誘起される事が明らかとなりました。LINE-1 レトロトランスポゾンはゲノム中に約 50 万コピー存在します。Tdrd9 遺伝子欠損マウスにおける LINE-1 の脱制御は、LINE-1 mRNA を低分子 RNA である piRNA に転換する RNA 代謝経路に異常が生じ、それに伴って LINE-1 転写活性を制御するゲノム領域の抑制的 DNA メチル化が外れる事が原因です。TDRD9 蛋白質は piRNA 生合成に主要な役割を持つ MIWI2 蛋白質と結合し、この TDRD9-MIWI2 複合体は同じくレトロトランスポゾン抑制に重要な機能を持つ TDRD1-MILI 蛋白質と協調して生殖細胞のゲノムを守る重要な働きを持つ事が明らかとなりました。

今後の期待

Tdrd9 遺伝子は生殖細胞が次世代に伝える大切なゲノム情報を利己的遺伝子レトロトランスポゾンによる損傷や障害から守る守護神としての役目を果たします。レトロトランスポゾンは白血病や癌等の原因となるレトロウィルスと RNA を中間体とする機能が類似する事から、本研究成果はレトロウィルスの活性を抑える新たな手法の研究開発に繋がる可能性が有ります。一方、トランスポゾンの転移活性を人為的にコントロール出来る様になれば、ゲノムの様々な部位に挿入、変異のある一連のモデル動物を作出して病気との関係を調べる事に役立ちます。また低分子 RNA を介して起こるエピジェネティクス修飾の変化は、ゲノム情報の機

能発現を目的に沿って操作する為の有効な手法の1つとして現在注目を集めています。今回の研究成果は男性不妊の新たな候補原因遺伝子を発見した事から、不妊症の遺伝子診断、生殖医療等の応用にも繋がる事が期待されます。



(写真左) マウス精巣の外観。Tdrd9 遺伝子欠損 (右, KO) では正常 (左, WT) と比べて精巣が明らかに萎縮する。(写真中央) 正常マウス精巣の組織切片では矢印で示す成熟精子が多数観察される。(写真右) Tdrd9 遺伝子欠損マウスの精巣では成熟精子は全く形成されず、矢頭で示す細胞死が広範に観察される。[*Developmental Cell*17, 15 Dec 2009]

用語説明

[1] レトロトランスポゾン

ゲノム中に非常に多数存在する転移性の反復配列の1種であり、RNA に転写された後に DNA に逆転写される事でゲノムの別の部位への組み込みや増幅が行われる。哺乳類では LINE、SINE、LTR タイプ等のレトロトランスポゾンがそれぞれ数十万コピー以上存在する事からゲノムサイズの大半を占め、生殖細胞での発現が特に高い。

[2] piRNA

生殖細胞に特異的に発現する長さ 25-30 塩基程度の低分子 1 本鎖 RNA。piRNA 配列の大部分はレトロトランスポゾン RNA が分解される事で生成される。piRNA は RNA 代謝の他に相同塩基配列の認識を通じてゲノムのエピジェネティクス修飾 (用語 (3) 参照) の制御にも関与する。

[3] エピジェネティクス

ゲノム DNA の塩基配列の変化を伴わずに DNA メチル化やヒストン蛋白質等の化学修飾の後生的変化により遺伝子情報発現、ゲノム構造等の制御が行われる現象。

[4] 米科学誌ディベロップメンタル・セル

エルゼビア社セル出版の発行する、発生生物学の専門科学雑誌。ある分野における雑誌の影響度を表す指標とされるインパクトファクターは 12.882 で、発生生物学関連 38 誌中 3 位 (総説誌を除けば 2 位 / トムソン・ロイター社 2008 Journal Citation Reports)

本件担当

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) 事務部 国際広報室リーダー
飯島 由多加 (いじま ゆたか) Tel: 075-753-9755 | Email: pr@icems.kyoto-u.ac.jp