

● 大貫 菜里 特定助教

Mari OHNUKI (Assistant Professor)

研究課題: 霊長類特異的転移因子によるヒト幹細胞運命決定遺伝子の進化
(Identification of stem cell fate determining genes evolved by human endogenous retroviruses)

専門分野: 幹細胞生物学、分子生物学、ヒト進化学
(Stem cell biology, Molecular biology, Human evolution)

受入先部局: 高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (ASHBi)
(Institute for the Advanced Study of Human Biology (ASHBi))

前職の機関名: 高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (ASHBi)
(Institute for the Advanced Study of Human Biology (ASHBi))



我々ヒトと他の霊長類の生物としての違いは、異なるゲノム進化の結果によってもたらされてきました。ゲノムの変化は新たな遺伝子やアミノ酸配列の異なるタンパク質などをもたらします。また、転写調節領域に起きた変異による遺伝子発現の量やタイミングの変化も種の違いを生み出します。このようなゲノムの配列変化をもたらす要因の一つが転移因子です。転移因子は挿入と増殖によってゲノムと発現をダイナミックに変化させてきており、ヒトゲノムにおいては約半数を構成する要素でもあります。しかし転移因子によるゲノム進化とそれによってもたらされる生物の形態・機能としての進化の理解にはいまだ大きな隔たりがあります。転移因子は霊長類のゲノム進化と生物学的変化に何をもたらしたのか？これが私の知りたいことです。転移因子の一つである HERVH の解析を通しゲノム進化と機能進化を関連付けて研究することで、ヒトの生物としての成り立ちを理解することを目指します。

Genomic evolution determines phenotypic variation across species. Not just novel gene generation and amino-acid substitution, change of gene regulation, especially by cis-regulatory elements, plays a central role of the speciation. Transposable elements, in particular retrotransposons, are expected to have a great potential to drive genomic evolution as they can induce drastic changes by their copy-and-paste reproduction. They are considered to provide ‘mobile cis-regulatory elements’ that can be inserted all over the genome, thus theoretically making it possible to rewire entire gene regulatory networks. However, the link between their genomic changes and cellular phenotype in primates is still largely missing. In this project I focus on one of the primate-specific retrotransposon families, namely HERVH, by comprehensive study to cover the wide range of individual elements. The approaches from the point of view of both genomic evolution and molecular biological assessment allow us to understand human evolution driven by transposable elements.

「動く遺伝子」転移因子は進化を促す

霊長類は私たちヒトの最も近い親戚です。彼らとヒトの様々な生物学的違いは、ひとえにゲノムの違いによるものです。ゲノム配列の変化は遺伝子そのものを生み出したり、変えたり、その発現時期や量の変化などをもたらします。ゲノムにダイナミックな変化をもたらす、種分化を促進する要因の一つが転移因子です。転移因子はゲノム内を「動く遺伝子」として発見されました。実際には、今日ヒトゲノム内で転移することができる因子はほんのわずかであり、多くは進化の過程で「かつて動いていた」因子です。しかしその結果として、生物進化の歴史からみれば比較的短期間において、種間の様々な違いを生み出すことに貢献してきたと考えられています。たとえば哺乳類の胎盤の形成など、機能を獲得し進化に貢献した転移因子に

ついては色々な報告があります。一方で、ヒトゲノムのうちタンパク質をコードする遺伝子は1.5%に過ぎないのに対し、転移因子は半数近くを占めています。その対象の膨大さに対し私たちが知っていることはほんのわずかしかなかったりありません。転移因子はゲノムをどう進化させてきたのか。そして形態や機能進化とどう関わってきたのか。霊長類の転移因子をこの両方向から理解して行くことは、私たちヒトの生物としての生き立ちを探っていくことにつながっていくと考えています。

ヒトの発生・進化と HERVH ファミリーの関係

転移因子のうち、レトロウイルスに類似した構造を持つものを内在性レトロウイルスといいます。これは進化の過程でレトロウイルスが感染しゲノム中に取り込まれた配列と考えられています (図1)。転移するた

めの機構はヒトゲノムでは失われていますが、遺伝子のように転写されたり他の遺伝子の発現を調節したりしている因子も存在します。私はそんな内在性レトロウイルスの一つ、HERVH ファミリーに注目して研究を行っています。この転移因子は霊長類、とくにヒトゲノムに約 1000 か所と多数存在し、発生期の細胞で転写がみられる特徴があります。そしてヒト多能性幹細胞の性質に寄与するという「機能」が報告されている数少ない因子です。私はこれまでにヒトを含め様々な霊長類 iPS 細胞を樹立し、HERVH ファミリーに属する因子がヒト iPS 細胞で転写されていること、初期化因子として知られる幹細胞に必須のタンパク質によって調整され、その発現量は分化能を左右することなどを明らかにしました [1-3]。しかし、1000 因子のうちどの HERVH 因子が機能を持つのでしょうか？ ウイルスという外来因子がどうやって分化能を左右するような役割、いわば「重要ポジション」につくことができたのでしょうか？ 転写物や因子そのものは細胞内でどのようにふるまうのでしょうか？ さらに、霊長類の進化にどのような関わりを持ってきたのでしょうか？ など不明なことはまだまだたくさんあります。

霊長類 iPS 細胞を用いてゲノム進化と機能進化をつなぐ

さて、一般的な遺伝子と違って似たような配列を持つ転移因子を研究するためには、実験解析手法にもいろいろな工夫が必要です。白眉プロジェクトでは、HERVH ファミリーを標的とする独自の網羅的機能解析方法を確立します (図2)。そして以上の問いに比較ゲノム解析と分子生物学的手法の両方向からアプローチし、転移因子によるゲノムの変化からその表現型としてのヒト進化までを一連のつながりとして理解することを目指します。この研究成果は、転移因子が関与するヒト発生学の新たな側面や、その破綻による病態発症原理など医学研究分野へもさらなる展開を期待す

ることができるでしょう。また外来ウイルスがゲノムの一部となり機能を得るという過程について検討し、その機序や法則性を見出すことで、進化における理論やその実験的検証を行っていきます。比較ゲノム学で得られた情報、新たな機能解析方法を武器に、霊長類 iPS 細胞という相棒と培養皿の中で進化を再現する面白さを届けたいと考えています。



図1 ヒトゲノムには古代のウイルス DNA が組み込まれている。

参考文献

[1] Koyanagi-Aoi, M., Ohnuki, M., Takahashi, K., Okita, K., Noma, H., Sawamura, Y., Teramoto, I., Narita, M., Sato, Y., Ichisaka, T., Amano, N., Watanabe, A., Morizane, A., Yamada, Y., Sato, T., Takahashi, J., & Yamanaka, S. (2013). Differentiation-Defective Phenotypes Revealed by Large-Scale Analyses of Human Pluripotent Stem Cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(51), 20569–74

[2] Ohnuki, M., Tanabe, K., Sutou, K., Teramoto, I., Sawamura, Y., Narita, M., Nakamura, M., Tokunaga, Y., Nakamura, M., Watanabe, A., Yamanaka, S., & Takahashi, K. (2014). Dynamic Regulation of Human Endogenous Retroviruses Mediates Factor-Induced Reprogramming and Differentiation Potential, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(34), 12426–12431

[3] Geuder, J., Wange, L. E., Janjic, A., Radmer, J., Janssen, P., Bagholi, J. W., Müller, S., Kaul, A., Ohnuki, M., & Enard, W. (2021). A Non-Invasive Method to Generate Induced Pluripotent Stem Cells from Primate Urine, *Scientific Reports* 11(1), 1–13

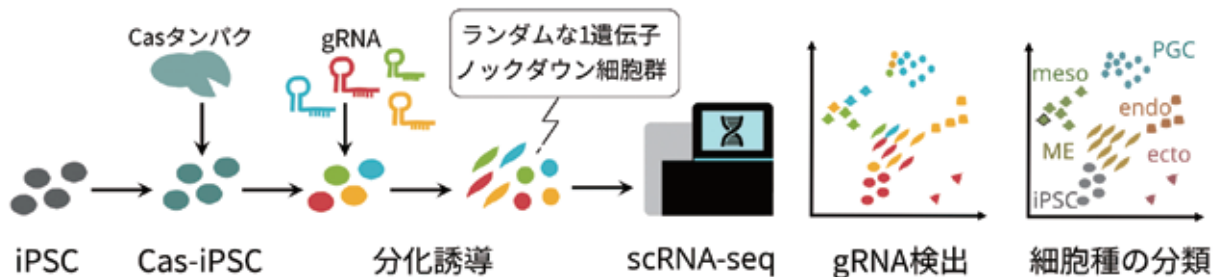


図2 HERVH ファミリーの網羅的な機能解析方法である、機能喪失スクリーニングの概要。1細胞につき1遺伝子を機能喪失させ分化誘導を行う。シングルセル RNA-seq によりどの遺伝子がどのような発現変化をもたらすのかを明らかにする。