

2023年3月3日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

ゲノム中の太古のウイルス“化石”がもたらす個体発生制御の新観点

ーゲノムに内在化したウイルスの機能欠損によりマウス個体発生に障害が生じることを解明ー

慶應義塾大学医学部分子生物学教室の坂下陽彦助教、北野智大（大学院医学研究科博士課程4年）、石津大嗣専任講師ならびに塩見春彦教授らの研究グループは、ほ乳類のゲノム中に散在する太古のウイルス化石を標的とする多コピー遺伝子解析技術（注1）を開発し、7000万年以上前に感染したウイルスに由来し、マウスゲノム内で独自に進化したMERVL（注2）の機能欠損によって正常な個体発生に障害が生じることを明らかにしました。

これまでに、体の全ての細胞へ分化できる性質（分化全能性）を持つ受精直後のマウス胚において、特異的に内在性レトロウイルスの一種であるMERVLが高発現していることが知られていました。しかしながら、ゲノム中に1000コピー以上存在するMERVLを標的として解析することの困難さにより、MERVLの発現は単なる「全能性を示すマーカー」に過ぎないと結論付けられ、その機能的意義の追求はこれまでほとんど行われてきませんでした。そこで本研究では、ゲノム上に散在するMERVLを効率よくターゲティングする多コピー遺伝子解析技術を開発し、マウスの個体発生にMERVLが必須の役割をもつことを明らかにしました。本成果は、生物種特異的なウイルス化石による宿主のゲノム制御という新たな観点から、複雑で多様性に富むほ乳類の個体発生の理解に貢献するものです。本研究成果は、2023年3月2日（米国東部標準時）に*Nature Genetics*のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

内在性レトロウイルス（Endogenous RetroViruses: ERVs）は、生物進化の過程で宿主ゲノムに組み込まれた外来性レトロウイルス感染の痕跡であり、宿主の進化および生物多様性の獲得に重要な役割を果たしていたと考えられています。その一方で、ERVsは宿主の転写機構を利用し、ゲノム内で転移を繰り返すため、ゲノム変異を発生させる原因としての性質も合わせもちます。そのため、ERVsの発現は、ほとんどの体細胞組織では抑制的エピゲノム修飾（注3）を介して強く抑制されています。しかしながら、興味深いことに、受精後の初期発生過程では多様なERVs因子の発現がむしろ頻繁にみられ、その一種であるMERVLは全能性をもつ2細胞期胚に特異的に高い確率で発現します。この特性から、これまでMERVLはその発現細胞が全能性を保有するかどうかを識別するためのマーカーとして繁用されてきましたが、その機能的意義の追求はほとんど行われてきませんでした。そこで当研究グループは、独自に開発した多コピー遺伝子解析技術を用いる

ことで、初期発生における **MERVL** の欠損によって宿主であるマウスの個体発生に障害が生じることを明らかにしました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

MERVL を含む **ERVs** は、高度に保存されたウイルス由来配列をゲノム中に 1000 コピー以上保有するため、伝統的な遺伝子ノックアウト（注 4）やゲノム編集技術を用いた機能解析が困難でした。そこで当研究グループは、コンピューター解析から **MERVL** と相補的に結合する核酸配列候補を予測し、試験管内アッセイ（注 5）により最も効率的に **MERVL** をターゲティングする 3 種類のアンチセンスオリゴ核酸（注 6）を見出しました。さらに、これらアンチセンスオリゴ核酸を受精卵へ顕微鏡下で注入することで、**MERVL** の発現を強く抑制することに成功しました。

MERVL 欠損下での胚発生をモニタリングすると、細胞の初期分化やゲノムの安定性の維持に異常がみられ、子宮への着床より前の初期発生の段階で致死となってしまうことが明らかになりました（図 1）。さらに、分子レベルの解析を進めると、通常全能性期に特異的に発現するはずの遺伝子群が、**MERVL** 欠損胚では発生の進行を経ても（全能性期後も）発現が高く維持され続けていることがわかりました。これらの結果から、**MERVL** の発現は、宿主が全能性を獲得後、その発生プログラムに従って個体形成を開始するためのスイッチとして働いていることが推察されます。

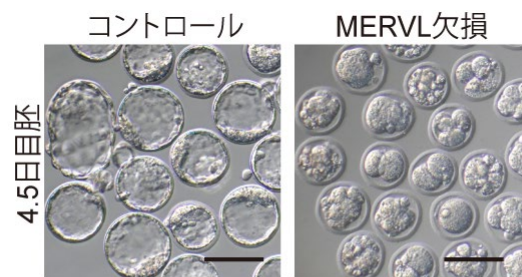


図1 **MERVL**欠損による胚発生の異常
受精後4日目の胚盤胞期胚を示しています。**MERVL**を欠損した胚では大部分が異常分裂によって発生を停止してしまっています。スケール：100 μm

これらの研究成果は、ほ乳類の初期発生に **ERVs** が必須な役割をもつことを示した初めての報告になります。現生動物の進化の過程では、太古から **ERVs** の感染や転移が繰り返され、その生物固有のゲノム構造の形成と進化に寄与してきました。今回の研究で対象とした受精後の初期発生過程は、生物種による多様性が広く見出されており、**MERVL** を含む **ERVs** の宿主ゲノム制御が、種特異的な個体発生の鍵として発達した可能性が十分考えられます。そのため、本研究で打ち出した **ERVs** による個体発生制御という新たな観点が、発生生物学分野でのさらなる発見に寄与することが期待できます。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（**JST**）創発的研究支援事業の一環として行われました（**JPMJFR2140**）。そのほか **JSPS** 科研費 **JP 19H05753**・**JP 22H04700**、上原記念生命科学財団ならびに持田記念医学薬学振興財団の支援を得て行われました。

4. 論文

英文タイトル : Transcription of MERVL retrotransposons is required for preimplantation embryo development

和文タイトル : MERVL の発現は着床前初期発生に必須である

著者名: 坂下陽彦、北野智大、石津大嗣、郭又嘉、増田春海、有浦勝、村野健作、塩見春彦

掲載誌 : *Nature Genetics* (オンライン版)

DOI : 10.1038/s41588-023-01324-y

【用語解説】

(注 1) 多コピー遺伝子解析技術 : 内在性レトロウイルスなどのゲノム上に同一のコピーを複数ヶ所持つリピート配列を標的とする解析技術。

(注 2) MERVL (Murine Endogenous Retrovirus, type-L) : 内在性レトロウイルスの一種。現存のスピューマレトロウイルス属と高い配列相同性を持ち、有胎盤類の共通祖先で感染したウイルスがマウスゲノム内で独自に進化した配列。

(注 3) エピゲノム修飾 : DNA やそれを取り巻くヒストン分子の可逆的な化学修飾の総称。後天的な遺伝子発現調節に寄与する。

(注 4) 遺伝子ノックアウト : 胚性幹細胞などがもつ相同組換え能を利用して、標的領域へ人為的に欠損型の遺伝子配列を導入する遺伝子工学技術

(注 5) 試験管内アッセイ : 細胞や組織などの生体材料を用いずに合成した核酸配列の機能を評価する方法。

(注 6) アンチセンスオリゴ核酸 : 標的と相補的な核酸配列を持ち、RNA 分解酵素依存的に核内で標的 RNA を分解する働きをもつ。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 分子生物学教室

助教 坂下 陽彦 (さかした あきひこ)

教授 塩見 春彦 (しおみ はるひこ)

TEL : 03-5363-3754 FAX : 03-5363-3266

<http://siomilab.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>