

Role for piRNAs and Noncoding RNA in de Novo DNA Methylation of the Imprinted Mouse Rasgrf1 Locus

Watanabe, Toshiaki

Division of Human Genetics and Department of Integrated Genetics, National Institute of Genetics, Research Organization of Information and Systems | School of Medicine, Yale University

Tomizawa, Shin-ichi

Laboratory of Developmental Genetics and Imprinting, The Babraham Institute | Division of Human Genetics and Department of Integrated Genetics, National Institute of Genetics, Research Organization of Information and Systems

Mitsuya, Kohzoh

Center for Pregnancy and Newborn Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Health Science Center at San Antonio

Totoki, Yasushi

Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute

他

<http://hdl.handle.net/2324/19806>

出版情報 : Science. 332, pp.848-852, 2011-05-13. American Association for Advancement of Science

バージョン :

権利関係 :





小さな RNA 分子による生殖細胞遺伝子のプログラミング機構を発見

概要

九州大学生体防御医学研究所の佐々木裕之主幹教授らは、国立遺伝学研究所等との共同研究により、生殖細胞で特定の遺伝子の働きを決めるプログラミングに、piRNA とよばれる小さな RNA 分子が必要であることを発見し、その機構の大筋を解明しました。新しい遺伝子調節の発見であると同時に、病気の原因となる遺伝子を抑制する技術に繋がる成果です。

本研究成果は 2011 年 5 月 13 日(米国東海岸時間)に米国科学雑誌である「Science」印刷版、電子版にて公開されます。

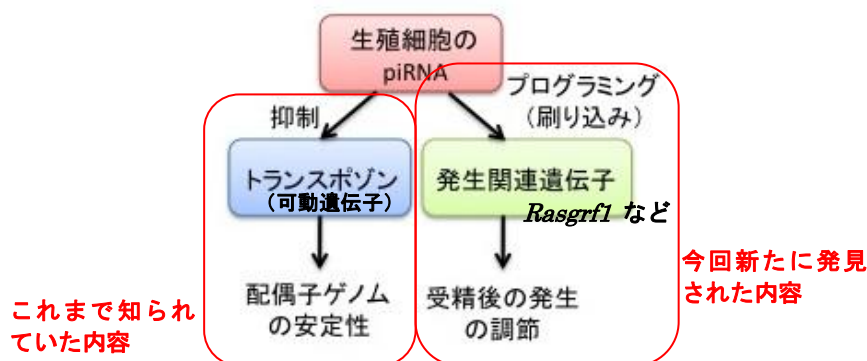
背景

ヒトをふくむ哺乳動物の精子や卵子等の生殖細胞には、受精後の遺伝子の働きを調節するプログラムが DNA メチル化(注1)などといった化学修飾により書き込まれています。そのような遺伝子プログラミング現象のひとつにゲノム刷り込みがあります。ゲノム刷り込みとは、精子や卵子等、雌雄の配偶子が作られる際に異なるプログラムを付与されるために、子の遺伝子では、両親由来の一对の遺伝子のうちの一方だけが働く現象です。その異常は様々な子供の病気や腫瘍を引き起こすほか、iPS 細胞の発生・分化能にも影響を与えます。佐々木教授らはこれまでの研究で、この現象には精子と卵子における DNA メチル化の違いが重要であることを明らかにしていました。しかし、精子や卵子でどのようにして特定の遺伝子を選ばれ、メチル化されるのか謎でした。

(注1) DNA メチル化 : DNA に含まれる塩基 C (シトシン) に -CH₃ (メチル基) が結合すること。

内容

今回佐々木主幹教授らは、国立遺伝学研究所等との共同研究により、piRNA とよばれる小さな RNA 分子が、マウスの *Rasgrf1* 遺伝子の刷り込みに必須であることを世界で初めて発見しました。この遺伝子は子供の成長に必要なタンパク質を作り出しますが、父親由来の遺伝子コピーだけが働くよう精子形成時にプログラムされています。佐々木教授らは、piRNA の合成が起きないように操作したマウスと、最新の遺伝情報解読装置を駆使することにより、piRNA が *Rasgrf1* 遺伝子の配列を認識して DNA メチル化を起こすことを示しました。piRNA はゲノムに寄生するトランスポゾン(可動遺伝子)の働きを抑えることで、生殖細胞のゲノムを安定に保つ(トランスポゾンの移動による突然変異を防ぐ)ことが知られていましたが、今回初めて発生関連遺伝子のプログラミング現象に関わることが明らかになりました。*Rasgrf1* 遺伝子の刷り込みは、哺乳類の進化の過程でトランスポゾンの抑制機構を発生の調節に借用した例だと考えられます(図)。さらに詳しい解析の結果、piRNA は遺伝子の DNA 配列を直接認識するのではなく、この遺伝子の領域で転写される長い RNA を認識していることが分かりました。哺乳動物で小さな RNA 分子が遺伝子をメチル化する仕組みが明らかになったのも初めてのことです。



■効 果

精子や卵子におけるゲノム刷り込みの異常は、不妊、流産、様々な子供の病気、がん等を起こします。今回の研究の成果は、これらの病気の原因解明に役立つことが期待されます。また、胚操作により生まれた動物やマウスの iPS 細胞でも刷り込み遺伝子の異常が見つかっており、これらの技術の改善に役立つと思われます。さらに、今回明らかになった仕組みを詳しく調べていけば、病気（たとえばがん等）の原因となる悪玉遺伝子を抑制できるようになる可能性があります。これまでの RNA を用いた遺伝子調節の問題点は効果が一時的なことでしたが、細胞分裂を経て伝達される DNA メチル化を誘導することで、より長期の調節が可能になるかも知れません。

■今後の展開

piRNA が特定の遺伝子に DNA メチル化を誘導する仕組みの全容を明らかにすることで、応用の可能性がさらに高まります。今回、ひとつの刷り込み遺伝子のプログラミング機構が明らかになりましたが、多くの遺伝子のプログラムがどのように確立されるのかは分かっておらず、全容解明にはさらなる研究が必要と思われます。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 主幹教授 佐々木 裕之

電話：092-642-6759

FAX：092-642-6799

Mail：hsasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く