

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	坂下 陽彦
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	医学部
役職名	専任講師
研究課題名	内在性レトロウイルスを介した全能性制御機構の解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

全能性とは、あるひとつの細胞がいかなる細胞種へも分化できる能力を指し、ほ乳動物においては、受精卵のみが唯一全能性をもつ。興味深いことに、生物進化の過程で宿主ゲノムに組み込まれた内在性レトロウイルス (ERVs) の一種である MERVL が、全能性期に一過的に発現する。提案者は本年度までの研究によって、ゲノム中に散在する ERVs を高効率に標的するアンチセンスオリゴ核酸 (ASOs) を用いた多コピー遺伝子解析技術を確立した。本手法の適用により、MERVL の転写がマウス初期発生過程に必須の役割をもち、その欠損胚では全能性期特異的遺伝子の発現やその転写開始点近傍のオープンクロマチン状態が発生の進行を経ても異所的に維持され続けていることが明らかになった。特筆すべきことに、同様の機能欠失実験を ASOs の代わりに siRNA を使用して行ったところ、ASOs で観られたような胚発生の異常は生じなかった。このことは、全能性期における MERVL の本質的な機能はウイルス粒子をコードするタンパク質ではなく、MERVL 遺伝子座における転写自体もしくはそれに伴うクロマチン変化といったシス作用性因子により担保されていることが強く示唆された。実際、MERVL 遺伝子座のシス作用性を CRISPRi により抑制すると、ASOs による MERVL 欠損胚と同様に、胚発生異常や異所的な全能性期特異的遺伝子の発現が観察された。加えて、MERVL 転写欠損下における転写とクロマチン状態をゲノム広範囲に評価した結果、MERVL 遺伝子座を中心とした近傍 50 kb までの転写やクロマチンアクセシビリティが減退していることを明らかにし、宿主細胞の再分化プロセスにおいて生じる大規模なクロマチン再構築に MERVL のシス作用性が必須であることを示した。