

No.	25-2149	
Project Title	レトロトランスポゾンによる個体の老化、がん化機構の解明とその制御	
Principal Investigator	Keiko Nakanishi (Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Department of Cell Biology・研究員)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Makoto Nakanishi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	城村 由和 (金沢大学がん進展制御研究所・ガン・老化生物学分野・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

long interspersed element-1 retrotransposons (LINE-1s)などの転移因子 (transposable elements, TEs) やレトロウィルスの侵襲からゲノムを防御することは、ゲノムの完全性の維持に重要である。Human silencing hub (HUSH) 複合体はTASOR, MPP8, Periphilin (PPHLN1) で構成され、ヒストンH3K9メチル化を介して侵入する遺伝因子を抑制し、ゲノム防御の中心的役割を担っている。通常、LINE-1は生殖細胞や胎生初期で活性化されているものの、体細胞ではエピジェネティックに抑制されている。一方で、脳はレトロトランスポゾンが抑制されていない組織で、加齢に伴いレトロトランスポゾンが蓄積すると考えられている。実際、脳におけるレトロトランスポゾンの蓄積は、Rett症候群、神経発達症、統合失調症、加齢に伴う前側頭葉変性症などさまざまな神経疾患で見つかっている (Terry & Divine, Front Genet, 2019, Bundo et al, Neuron, 2014)。また、一部のがん細胞でも LINE-1は活性化されており、ゲノムの不安定性を介して、病原性や疾患の予後に強く関与している。HUSH 複合体～L1経路の個体における機能やその制御機構の詳細は未だ不明な点が多い。

我々は、HUSH 複合体の1つであるMPP8 (M-phase phosphoprotein 8)に着目し、その機能を解析するため、CRISPR/Cas9システムを用いてMpp8-KOマウスを作製した。Mpp8-KOホモマウスは胎生致死であり、胎生9-10日齢で成長が止まってしまうことがわかった。さらに、胎生8.5日齢のMpp8-KOホモマウスよりtotal RNAを回収しRNAシークエンス解析を行ったところ、4つの遺伝子の発現上昇、59の遺伝子の発現低下が見つかった。本研究では、これらの発現が変化した遺伝子とMpp8との相互作用等について解析し、個体におけるHUSH複合体やレトロトランスポゾンの役割/機能について検討する。また、老齢Mpp8ヘテロマウスを解析し、加齢に伴い脳内L1が増加し神経変性症や血液癌を引き起こすかどうか検討する。

今年度は、発現が減少した候補遺伝子のFlag-KIマウスを入手し、Mpp8ヘテロマウスと交配した。Flag-KIホモマウスは生殖可能であったが、Mpp8ヘテロマウスと交配したFlag-KIホモ-Mpp8ヘテロマウスでは妊孕性が低く、継代に苦慮している。候補分子タンパクの局在を調べるために、胎生9.5日齢Flag-KIホモマウス切片を作成しFlag免疫組織染色をおこなったところ、明らかな染色性は観察されなかった。このことは、この分子のタンパク量が微量でありFlag組織染色でタンパクの局在を観察するのは困難である可能性が示唆された。一方、23-24ヶ月齢Mpp8ヘテロマウス脳切片を作成し、L1免疫組織染色をおこなったところ、海馬、嗅球などでL1の蓄積が観察されたが、野生型に比較してヘテロマウスにおいて明らかなL1上昇は観察されなかった。

