

※当資料は、9月27日（月）、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、本町記者会、山梨県政記者会、神奈川県政記者クラブ、秦野記者クラブにて資料配布を行っております。



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

プレスリリース



令和3年 9月27日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学
国立大学法人東京医科歯科大学
東海大学

ウイルスに由来する *PEG10* 遺伝子は胎盤の血管構造維持に必須である -ウイルスが持つ機能がもたらした哺乳類の胎盤機能維持機構-

山梨大学大学院総合研究部生命環境学域 志浦寛相助教・幸田尚教授、東京医科歯科大学難治疾患研究所エピジェネティクス分野 石野史敏教授（現 東京医科歯科大学名誉教授）、東海大学医学部 金児-石野知子教授らの研究グループは、哺乳類だけが持つ *Peg10* 遺伝子のプロテアーゼ^{※1} 活性が胎盤の血管構造の維持に必須であり、妊娠中期から後期における正常な胎児の成長に重要な役割を持つことを、マウスモデルの実験で明らかにしました。この研究は、文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 A（16H02478、19H00978）ならびに持田記念医学薬学振興財団研究助成による支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学雑誌 *Development* に 2021 年 9 月 24 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

PEG10 遺伝子は哺乳類の中でもカンガルーなどの有袋類とわれわれヒトやマウスなどの真獣類のグループのみが持つ進化上新しい遺伝子です。本研究グループは、この遺伝子がレトロトランスポゾンもしくはレトロウイルス^{※2}に由来する遺伝子であること、真獣類において妊娠中の胎児の発生・成長に不可欠である胎盤の初期発生に必須な遺伝子であることなどをすでに報告しています。このことは、哺乳類の共通祖先に感染したウイルス（もしくはウイルス様因子）が新たな遺伝子 *PEG10* としてはたらき、母親がお腹の中で子どもを育てる“胎生”という哺乳類特有の発生様式の進化に大きく貢献したことを示唆しています。この遺伝子は胎盤発生の初期だけでなく、発生後期の胎盤や胎児組織においても発現がみられることから、ほかにも多くの機能に関わっていることが予想されます。しかし、それらについては明ら

かになっていませんでした。このPEG10 という新しい遺伝子が持つ機能の詳細を知ることは、哺乳類の進化の謎を紐解く上でも重要であると考えられます。

【研究成果の概要】

Peg10 遺伝子の機能を全て欠損させたマウス (*Peg10* 欠損マウス) は、胎盤の初期発生に異常が起こり、胎生の初期ですべてのマウス胎児が死んでしまいます。そのため、このマウスモデルでは *Peg10* が胎盤の初期発生以外のどこで機能しているのかを調べることはできませんでした。そこで本研究グループは、*Peg10* 遺伝子の機能を一部だけ欠損させたマウスを複数種類作成し解析することで、*Peg10* が持つ様々な機能を明らかにしようとする取り組みを進めています。本研究では、PEG10 タンパク質が持つプロテアーゼ^{※1}活性を欠損させたマウスの解析を行いました。その結果、このプロテアーゼ欠損マウスは、*Peg10* 欠損マウスのような胎盤初期形成の異常や胎生初期での致死性は示さず、胎生中期以降に胎盤および胎児の成長不良がみられ、出生前後までにほとんどの個体が死んでしまうことが分かりました(図1)。

胎盤は胎児成長を支える重要な組織であり、胎児の異常に先行して胎盤の成長不良が現れることから、このマウスでみられる胎児の成長不良・出生前後の致死性は、胎盤の機能不全が原因であると考えられます。そこで胎盤の状態を詳しく調べたところ、胎児のへその緒につながる胎盤内の胎児毛細血管に重度の損傷が起きていることが明らかになりました(図2)。胎児成長に必要な酸素や栄養の供給および不要な代謝物等の排出は、この胎児毛細血管を流れる胎児血液とその外側で胎盤内を満たす母体血液との間で行われます。この胎児-母体間の接触面(インターフェイス)の構造において、PEG10は胎児毛細血管を取り囲み母体血と直接接しているトロフォブラスト細胞で発現していることが分かりました(図3)。この結果は、トロフォブラスト細胞がPEG10のプロテアーゼ活性を利用して胎児毛細血管を守っていることを示しています。このプロテアーゼ欠損マウスでは、その機能欠損により生じた胎盤内の胎児毛細血管の損傷が母体-胎児間のガス・栄養交換機能不全へとつながり、胎児の成長不良および致死性を引き起こしたと考えられます。

【研究成果による新しい知見とその意義】

＜ウイルスが持つ機能の利用＞

本研究ならびに *Peg10* 欠損マウスの解析から、*Peg10* 遺伝子は妊娠初期における胎盤の初期形成だけでなく妊娠中期から後期にかけての正常な胎盤機能の維持といった少なくとも二つの過程で必須なはたらきをしていることが明らかとなりました。このうち、後者にPEG10が持つプロテアーゼ活性が必要となります。このプロテアーゼ活性は、PEG10 遺伝子の元になったウイルス(もしくはウイルス様因子)がもともと持っていた機能です。したがって、哺乳類の進化の過程でその性質が巧みに利

用され、胎盤構造維持に必須な *PEG10* 機能に変化・応用されたといえます。これは、「獲得された新しい遺伝子が、オリジナルの機能の応用により新たな機能を獲得し、新しい組織（この場合は胎盤）の進化に貢献した」ことを示した貴重な例だと考えられます。

<兄弟遺伝子との協調作用と進化>

本研究グループはこれまでに *Peg10* と同じレトロトランスポゾンもしくはレトロウイルスを起源とし真獣類のみが持つ *Rt11* 遺伝子が、*Peg10* と同様に胎盤内の胎児毛細血管の維持に必須であることを明らかにしています。RTL1はこの胎児毛細血管の内皮細胞で発現していますが、その一方でPEG10はその血管を取り囲む胚体外細胞であるトロフォブラスト細胞で発現しています。トロフォブラスト細胞は胎盤にだけ存在する、いわば胎生の哺乳類だけに存在する細胞です。このことは、この構造の維持には、同じレトロトランスポゾン・ウイルスを起源とする *Peg10* と *Rt11* がそれぞれ胚体外細胞と胎児性細胞といった異なる細胞で協調してはたらく必要があることを示すと同時に、兄弟遺伝子ともいえる *PEG10* と *RTL1* 両遺伝子の獲得が、真獣類の胎盤構造と機能の進化において重要な原動力となったことを示唆しています（図3）。

【今後の展開】

本研究では、*PEG10* 遺伝子の胎盤における新たな機能を発見することができましたが、本研究グループはすでに胎盤だけでなく胎児組織においても重要な機能があることを示唆するデータを得ています。哺乳類が胎生という発生システムを獲得・進化させた過程では、胎盤機能に限らずあらゆる機能を同時に獲得・発達させる必要があったはずですが、そのような機能の獲得には、既存の遺伝子の機能を変化させるよりも *PEG10* のような新規の遺伝子を利用する方が生物にとって安全かつ効率が良いと考えられます。研究グループは *RTL1* と同様の *PEG10* の兄弟遺伝子を他にも9個同定しており、*PEG10* を含むそれら遺伝子の一つひとつの機能だけでなく、胎盤における *PEG10* と *RTL1* のような複数の遺伝子による協調的な作用を包括的に調べることで、哺乳類の進化の謎に迫れるのではないかと期待しています。

【論文情報】

掲載誌 : Development

タイトル : PEG10 viral aspartic protease domain is essential for the maintenance of fetal capillary structure in the mouse placenta

著者名 : Hirosuke Shiura, Ryuichi Ono, Saori Tachibana, Takashi Kohda, Tomoko Kaneko-Ishino*, Fumitoshi Ishino* (*責任著者)

公表日時：2021年9月24日午後0時(英国時間)

DOI：10.1242/dev.199564

【用語説明】

※1：プロテアーゼ

タンパク質を切断・分解する酵素の総称。*PEG10*のもととなったレトロトランスポゾン・レトロウイルスは、この活性により自身のタンパクを切断し、機能を持った複数のタンパクを合成します。*PEG10*もこの活性を受け継いでおり、自身のタンパクを切断することができます。

※2：レトロトランスポゾン・レトロウイルス

レトロウイルスはRNAを遺伝子とするRNA型ウイルスの仲間で、RNAを鋳型にしてDNAを合成し、感染細胞のゲノムにDNAとして入り込む性質をもっています。この入り込んだ自身の遺伝情報から自身のコピー（新たなウイルス）を増殖・放出させて、それらが他の細胞へと感染して広がっていきます。レトロトランスポゾンはこれと非常によく似た構造を持った遺伝因子ですが、細胞外に出て感染する能力はもたずに、ゲノム中に元の遺伝子を残しながらそのコピーが他の場所に入り込むため、ゲノム中に蓄積していくことが知られています。このようにして哺乳類の祖先のゲノムに入り込んだ遺伝因子が進化の過程で*PEG10*遺伝子になったと考えられます。

【図とその説明】



図 1 : PEG10プロテアーゼ欠損マウスの作製

(左) ウェスタンブロット法によるPEG10タンパクの検出。正常マウス(左のレーン)では大きいPEG10タンパク(上のバンド)に加えて、自身のプロテアーゼ活性により切断されて生じた小さい自己分解産物(下のバンド)が検出されるが、プロテアーゼ欠損マウス(中央・右レーン)ではその自己分解産物が検出できない(=プロテアーゼ活性が失われている)。

(右) プロテアーゼ欠損マウスは正常マウスより胎児・胎盤ともに小さく、出産前後でその多くが死んでしまう(下段)。

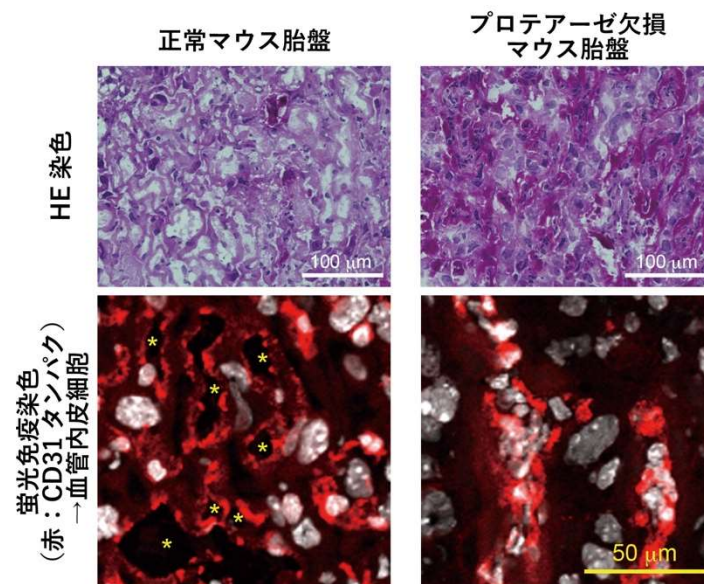


図 2 : PEG10プロテアーゼ欠損マウスの胎盤の異常

(上段) 胎盤のHE(ヘマトキシリン・エオジン)染色。プロテアーゼ欠損マウス(右)では、胎児毛細血管と思われる部分の周囲が濃いピンク色で染色された。このような染色像は正常マウス(左)ではみられない。

(下段) CD31タンパク(胎児毛細血管の内皮細胞で発現)の蛍光免疫染色像。正常マウス(左)では血管内腔(血液の通り道: *印部分)が多数見られるが、プロテアーゼ欠損マウス(右)ではそのスペースがなくなり血管が詰まってしまう。(白色で示されているのは細胞の核)

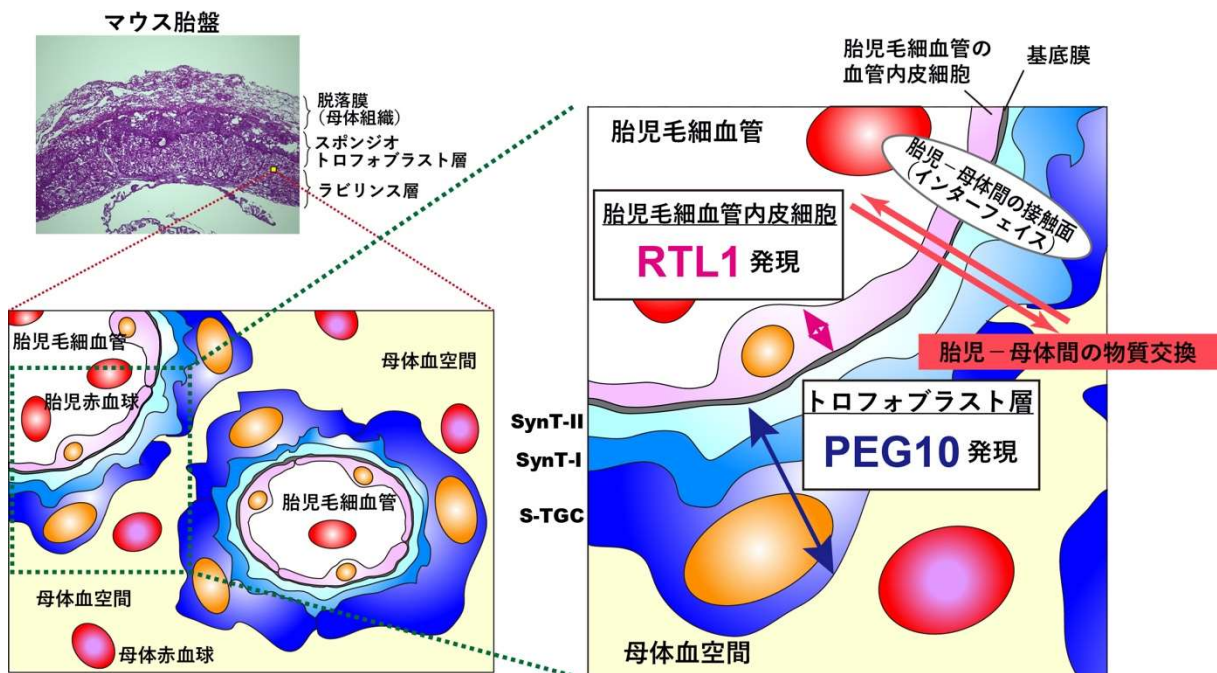


図3：胎盤内の胎児-母体間インターフェイス構造における PEG10 と RTL1 の関係

胎児毛細血管は胎盤のラビリンス層と呼ばれる領域に張りめぐらされており、その周囲を満たす母体血液との間で母体-胎児間のガス・栄養交換が行われる。胎児毛細血管は3層のトロフォブラスト細胞層(内側から SynT-II, SynT-I, S-TGC)に囲まれており、その外側を母体由来の血液が満たしている。この胎児-母体間インターフェイス構造において、PEG10 は胚体外細胞であるトロフォブラスト細胞層で、同じレトロトランスポゾン・ウイルスを起源とする RTL1 は胎児毛細血管の内皮細胞で発現しており、これら二つの遺伝子が協調してはたらくことでこの構造を維持している。

【問い合わせ先】

〈研究についてのお問い合わせ〉

山梨大学 大学院総合研究部生命環境学域

助教 志浦 寛相（シウラ ヒロスケ）

TEL/FAX:055-220-8821

E-mail:hshiura@yamanashi.ac.jp

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 エピジェネティクス分野

教授 石野 史敏（イシノ フミトシ）

（現 東京医科歯科大学 名誉教授）

TEL:03-5803-4862 FAX:03-5803-4863

E-mail:fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp

東海大学 医学部

教授 金児-石野 知子（カネコ-イシノ トモコ）

TEL:0463-90-2039

E-mail:tkanekoi@is.icc.u-tokai.ac.jp

〈広報についてのお問い合わせ〉

山梨大学総務部総務課広報企画室

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp

東京医科歯科大学総務部総務秘書課広報係

TEL : 03-5803-5833 FAX : 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

東海大学広報担当

TEL : 0463-58-1211（代） FAX : 0463-50-2215

E-mail : pr@tsc.u-tokai.ac.jp