

レトロトランスポゾンと遺伝するエピジェネティクス

マウスにアグーチ *agouti* という遺伝子座がある。*agouti* は濃淡の縞になった模様を指す単語で、この遺伝子が発現すると体毛の色に濃淡ができることから名付けられた。*agouti* 遺伝子は毛において周期的に発現し、発現しない部位は黒っぽく、発現する部位は黄色っぽくなる。実際には、毛の先端部と根本で色が濃く、中央部では黄色っぽい体毛が形成される。このマウスの毛色もアグーチ *agouti* と呼ばれる。*agouti* にコードされるタンパク質 *Agouti* はメラノサイトでの黒い *eumelanin* 合成を黄色い *phaeomelanin* 合成に切り替える働きを持つ。この遺伝子座に LTR レトロトランスポゾンの 1 種 IAP が挿入された系統が存在する。この系統では、黄色からアグーチ（厳密には偽アグーチ *pseudoagouti* と呼ばれる）までの色のバリエーションを持った兄弟が生まれる。黄色の体毛は *agouti* が本来発現しない位置でも発現することによる。このバリエーションの原因には、2 つの仮説が提唱されており、一つは、母親の代謝が子供の色を決めるというもの、もう一つは、母親のエピジェネティックな修飾（この場合は DNA のメチル化）が伝わるというものである。

Morgan らはこの原因を解析するために兄弟姉妹交配を 30 世代繰り返すことで遺伝的背景を C57BL/6 に固定した近交系のマウスを作成した (Morgan et al. 1999)。この近交系では、*agouti* 遺伝子座は、IAP の挿入されている A^{vy} と *agouti* 遺伝子の壊れている a の 2 種類となっている。他の遺伝子座はホモ接合である。 A^{vy}/A^{vy} と a/a を掛け合わせると、子供のマウスでは遺伝子型は A^{vy}/a となり、 A^{vy} が優性であるため、やはり黄色から偽アグーチまでのバリエーションが観察された。ちなみに a/a の個体では、*agouti* が働かないため体毛の全体で *eumelanin* が合成され黒い毛を持つ。メチル化された DNA を切断できない制限酵素を使うことにより、偽アグーチのマウスでは黄色いマウスよりも IAP 周辺が多くメチル化されていることが確認された。つまり、偽アグーチのマウスでは、IAP の転写がメチル化によって抑制されているため、*agouti* が正常に発現し、本来の体色になると考えられる。一方、黄色いマウスでは、体毛形成の全段階で IAP から *agouti* が転写されることで *phaeomelanin* により黄色くなる。

子供の体色は父親の体色とは無関係に黄色から偽アグーチまで一定の割合に分かれた。一方、母親の体色には大きく影響を受けており、黄色い母親からは、黄色い子供と、黄色と偽アグーチの体毛が斑らになっている子供（以降「斑」と表記）は生まれたが完全な偽アグーチの子供は生まれなかった。偽アグーチの子供の頻度は母親の色が偽アグーチに近いほど多くなった。

さて、前述の仮説の是非を検討すべく、Morgan らは黄色いマウス A^{vy}/A^{vy} の卵を偽アグーチのマウス A^{vy}/A^{vy} に移植し、黒い雄 a/a と交配させる実験を行った。

母親の代謝が子供の色を決めるのならば、子供の毛色の頻度は、偽アグーチの母親の影響を受けるはずである。しかし、子供たちは、黄色い母親から生まれた子供と全く同じ割合で黄色と斑のマウスを含んでいた。更に確認のために、黄色い雌 A^{vy}/a と偽アグーチの雄 A^{vy}/a との娘の黄色い個体 A^{vy}/A^{vy} を母親として、 a/a の雄と掛け合わせた子供の頻度を調べたところ、偽アグーチの個体もかなりの割合で含まれていた。母親の代謝が子供の色を決めるのであれば、黒い子供 a/a を除外して考えると、黄色い A^{vy}/A^{vy} の母親と黄色い A^{vy}/a の母親とでは同じ比率の子供が生まれるはずである。これは、母親から伝わった遺伝子が子供の毛色に影響を与えていることを示している。しかも遺伝子型は全く同じ A^{vy} であるので、メチル化による *agouti* の転写抑制が遺伝していることが強く示唆される結果である。

複雑なので結果を解釈しよう。 A^{vy} の内、高メチル化されたエピ対立遺伝子を A^{vym} 、あまりメチル化されていない方を A^{vy} としよう。黄色い雌 A^{vy}/a と偽アグーチの雄 A^{vym}/a との娘の黄色い個体 A^{vy}/A^{vym} では、 A^{vy} によって IAP から *agouti* が転写され体毛は黄色くなる。この雌と a/a の雄とを掛け合わせると、 A^{vy}/a (黄色) と A^{vym}/a (偽アグーチ) のエピ遺伝子型の子供が 1/2 ずつ生まれる。一方、黄色い A^{vy}/a の母親と a/a の雄との子供は、 A^{vy}/a (黄色) と a/a (黒) である。 a/a は除外して考えるので、後者では全て A^{vy}/a となる。差は、 $1/2 \times (A^{vym}/a - A^{vy}/a)$ である。上述のように、偽アグーチに近い母親 (A^{vym}/a) からは黄色い母親 (A^{vy}/a) からよりも偽アグーチに近い子供が生まれるので、前者の方が子供の偽アグーチの比率が増える計算となる。

同じグループの解析によって *axin* 遺伝子座でもメチル化状態が遺伝することがわかった (Rakyan et al. 2003)。*Axin* は Wnt シグナルを阻害することで胚軸を制御するタンパク質である。この遺伝子 *axin* には第 6 イントロンに逆向きに IAP が挿入された変異が知られており、その *axin-fused* ($Axin^{Fu}$) 変異体では尾が途中でほぼ直角に折れ曲がる。 A^{vy} と同様に $Axin^{Fu}$ でも正常な表現型を示すものは IAP 周辺が高度にメチル化されており、尾が折れ曲がった個体ではメチル化の程度が低くなっていることが観察された。そして、異常個体では、低メチル化によって IAP の LTR のそばから転写が起こっているのが観察された。この転写産物はエクソンを後半部しか含んでおらず、N 末が欠失したタンパク質しか合成出来ない。しかし、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* では N 末を欠失したタンパク質のインジェクションにより二次軸を形成できることが報告されており、おそらくこの壊れたタンパク質にも軸形成の能力があると考えられる。つまり、異所的に発現する IAP からの不完全な転写産物が尾の形成時に違う軸を作ることで尾が折れ曲がってしまうのだろう。

上記の論文と同様の解析により、驚くべきことに、 $Axin^{Fu}$ では母親からでも父親からでもエピ遺伝子型が遺伝することが明らかとなった。すなわち、異常の起きている母親の子のみならず、異常が起きている父親の子も異常が起きている比率が高くなる。これは A^{vy} のエピ遺伝子型が母親からしか伝わらなかったのと大きく異なる。しかしながら、実はこれは、系統間の違いであって遺伝子座の違いではないことがわかった。上記の論文で用いた C57BL/6 系統では、父親のエピ遺伝子型は遺伝しないが、今回用いた 129P4/RrRk 系統では A^{vy} も $Axin^{Fu}$ も父親からも遺伝する。精子でのメチル化の度合いは体細胞のメチル化と同程度でどちらの系統でも同様にメチル化されていた。つまり、系統によって受精後の父親由来の DNA の非メチル化活性が違っており、C57BL/6 系統では完全にメチル化がリセットされるが、129P4/RrRk 系統ではリセットが弱く、父親のメチル化状態がある程度子供に伝わるといったことのようなのである。

つまるところ、これらのエピ遺伝子型の遺伝という現象は精子でのメチル化の初期化が不完全であるために起こる現象らしい。植物ではエピ遺伝子型が遺伝するのはごく普通の現象であるし、哺乳類では全く遺伝しないのではなく、遺伝しにくくなっているという程度が現実なのかもしれない。エピ遺伝子型の遺伝が DNA がメチル化される生物にだけ起こる現象なのか、DNA のメチル化の起こらない昆虫などの生物でも起こる現象なのか、興味深い。

Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E.

Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse.

Nat Genet. 1999 Nov;23(3):314-318.

Rakyan VK, Chong S, Champ ME, Cuthbert PC, Morgan HD, Luu KV, Whitelaw E.

Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 4;100(5):2538-2543.

2006/10/02

小島 健司 著
禁 無断複写転載