

胎盤とレトロエレメントの不思議な関係 : *syncytin* と *Peg10*

レトロウイルス Raus sarcoma virus (ラウス肉腫ウイルス) の持つガン遺伝子 *src* が細胞生物に由来するのは周知の事実である。レトロウイルスが宿主生物の遺伝子を取り込んで自分のために利用するのならば、細胞生物がレトロウイルスの遺伝子を取り込んで利用することがあっても別段不思議ではない。どうやら我々哺乳類の誕生にはレトロエレメント由来の遺伝子がいくつも関わっていたらしい。

我々哺乳類の特徴の一つに胎盤がある。胎盤は我々が卵ではなく子供を産むために不可欠な器官であり、胎児由来の細胞と母親由来の細胞が混ざって形成される特異な器官である。胎児と母体の境界には、胎児由来の多数の細胞が融合して形成される syncytiotrophoblast (栄養膜合胞体層、合胞体性栄養細胞層) があり、母体から胎児への栄養分の供給を担うと同時に母体の免疫系からの防衛線にもなっている。この syncytiotrophoblast の形成を担う蛋白質 syncytin は、内在性レトロウイルス HERV-W に由来する (Mi et al. 2000)。syncytin は HERV-W の膜蛋白質遺伝子 *env* に由来し、syncytiotrophoblast でのみ強く発現している。レトロウイルスの蛋白質 Env は本来、自身の外膜であるエンベロープを細胞膜と融合させることで細胞内にウイルス粒子を侵入させる機能を持っている。培養細胞に syncytin を人為的に発現させた実験により、syncytin には細胞融合を促す機能があることが明らかとなった。syncytin を発現させると、哺乳類由来の培養細胞 COS、HeLa、CHO などの細胞のみならず、昆虫由来の培養細胞 Sf9 でも細胞融合が起こり、多核の巨大細胞が形成される。syncytin を発現させた細胞は脂質二重膜とも融合するので、syncytin 単独で自身が乗っている脂質二重膜を他の脂質二重膜と融合させる活性を持っていることがわかる。また、ヒトの栄養細胞由来の培養細胞 BeWo は cAMP アナログのフォルスコリンを作用させると syncytiotrophoblast によく似た多核細胞になることが知られていたが、このとき、syncytin の発現量が5倍程度まで上昇することも Mi らは示している。以上からは、syncytiotrophoblast の細胞融合はレトロウイルスの膜蛋白質遺伝子 *env* に由来する syncytin によって引き起こされていることが明らかである。細胞が融合するともちろん、体積は大きくなるが、表面積は体積ほどは大きくならないため、細胞膜に余裕ができる。この余剰の細胞膜があることが、胎児と母体との間の物質輸送を担う細胞表面の面積を大きくすることに寄与しているらしい。我々の祖先はレトロウイルスの細胞膜融合機能を流用することで胎盤という全く新しい器官を作り上げたのである。

Ty3/Gypsy タイプの LTR レトロトランスポゾンに由来する遺伝子 *Peg10* (paternally expressed gene 10) も胎盤形成に必須の遺伝子である (Ono et al. 2006)。

Peg10は硬骨魚類で報告されているLTRレトロトランスポゾン Sushi-ichi に近縁であるが、Peg10自身に転移能力は無く、Peg10に似た転移可能なレトロトランスポゾンも哺乳類には存在しない。Peg10はレトロトランスポゾン由来の配列の外から転写され、胎盤と、胎児のいくつかの組織でだけ発現している。ただし、Peg10は父親由来の染色体からだけ転写され、母親由来の染色体ではサイレンシングされている。Peg10の周辺にはインプリンティングされている遺伝子が並んでおり、ヒトとマウスの間で並び順まで保存されている。これらの事実は、Peg10がただの壊れたレトロトランスポゾンではなく、初期発生及び胎盤形成において機能を持っていることを示唆している。そこで、OnoらはPeg10のノックアウトマウスを作成した。Peg10のプロモーター領域は父母どちらに由来するかによってメチル化の程度が異なる領域（differentially methylated region: DMR）を含んでいる。このためOnoらは、他の遺伝子のインプリンティングに影響を与えないようにプロモーター領域は残し、蛋白質コード領域だけを削っている。父親からはPeg10が失われたゲノムを、母親からは正常なゲノムを受け継いだマウスは両親の交尾から数えて10.5日後には全て死亡した。形態観察から、9.5日まではヘテロ個体は正常な個体と全く変わらない成長を示しているが、その後成長がおかしくなり、10.5日には死んでしまうことがわかった。胎盤の大きさは、9.5日までは正常個体よりも少し小さい程度だが、10.5日になると萎んでしまう。それでは9.5日以前は全く正常かというところではなく、8.5日の胎盤でもspongiotrophoblast（海綿状栄養細胞）が形成されていない。

正常な受精卵とPeg10ヘテロ接合体の胚を一緒に混ぜることで、正常な胚由来の胎盤を形成させることができる。このようにすると、Peg10ヘテロ個体も正常に成長することができた。すなわち、Peg10ヘテロ個体の胚性致死は胎盤の形成異常が原因である。Peg10は父親由来の染色体からのみ転写され、胎盤形成に作用するので、Peg10を破壊した染色体が父親から受け継がれるか母親から受け継がれるかによって違いが出るはずである。実際、Peg10を破壊した染色体が母親から伝わっても何の異常も起きないが、父親から伝わると常に胚性致死になる。Peg10の周辺の遺伝子はPeg10破壊系統でも正常に発現しており、メチル化の度合いも正常であった。すなわち、正常な個体とPeg10破壊マウスとの間の違いはPeg10の蛋白質コード領域が存在するかどうかだけである。これらの事実はPeg10の蛋白質が胎盤形成に必須の役割を担っていることを示している。Peg10では、レトロトランスポゾンのGag蛋白質とPol蛋白質の一部の領域が翻訳されている。syncytinのように明確な機能は想定できないため、Peg10が実際にどのようにして胎盤形成に寄与しているのかは今後の研究を待たなければならない。興味深いことに、父親由来の場合のみ発現することが知られている別の遺伝子Peg11もPeg10と同様の構造を持っている。Peg10もPeg11も同じ蛋白

質と相互作用することで機能するのかもしれない。

ところで、哺乳類におけるゲノムインプリンティングは単為発生の抑制に働いていることが知られている。上述のように Peg10 は父親由来のものしか発現されず、胎盤形成に必須であるから、雌性単為発生では、胎盤が形成されないことになる。実際、雌性単為発生では、Peg10 のヘテロ個体で見られたような胎盤の異常が認められる。Peg10 も雌性単為発生を抑制する遺伝子の一つなのである。ゲノムインプリンティングによる単為発生の抑制は哺乳類には存在するが、爬虫類や鳥類では存在しない。つまり、単為発生の抑制機構も哺乳類に特徴的なものであり、哺乳類の進化の過程で獲得された機構と言える。ゲノムインプリンティングは胎盤形成と深い関係があると考えられている。レトロトランスポゾン由来の遺伝子 Peg10 のメチル化が単為発生の抑制に働いているという事実は、その起源がメチル化によるトランスポゾンのサイレンシングにある可能性を示している。トランスポゾン（レトロトランスポゾンと内在性レトロウイルス）自身の持つ機構と、トランスポゾンを抑制する宿主の機構とが絡み合うことで哺乳類は誕生したのかもしれない。

Mi S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, Racie L, LaVallie E, Tang XY, Edouard P, Howes S, Keith JC Jr, McCoy JM.

Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis.

Nature. 2000 Feb 17;403(6771):785-9.

Ono R, Nakamura K, Inoue K, Naruse M, Usami T, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Ogonuki N, Miki H, Kohda T, Ogura A, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T, Ishino F.

Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality.

Nat Genet. 2006 Jan;38(1):101-106.

2006/01/12

小島 健司 著
禁 無断複写転載