

論 文 要 旨

論文題目

Expression analyses of human endogenous retroviruses (HERVs):
tissue-specific and developmental stage-dependent expression of HERVs
(ヒト内在性レトロウイルス (HERV) の発現解析: HERV発現は組織特異的かつ発達時期依存性である)

氏 名 岳原 吾一



論文要旨

目的：

ヒト内在性レトロウイルス（以下 HERV）はヒトゲノムのレトロトランスポゾンの一つで、ゲノム全体の8%を占める。これまで不明な点が多かった HERV の生理的役割について、近年さまざまな研究成果が報告されるようになってきた。そのうち最も注目されるものは、胎盤合体細胞に強く発現し細胞融合活性を持つ syncytin (ERVWE1) の発見である。その後、syncytin と同様の細胞融合活性を持つ syncytin2 (HERV-FRD) が同定されている。またデータベース情報から、遺伝子に取り込まれた転移因子 (TE) の割合を算出した論文や、TE が哺乳類の遺伝子調節の多様化を促進した事を示唆する論文も報告されている。しかし、それらは一つの青写真であり、実験的裏付けが欠けている。

今回の研究の目的は、HERVs の生物学的役割を理解するため、正常組織で発現している HERV を可能な限り多数同定し、それらの発現特性を明らかにすることである。

方法：

すでに報告されている 22 種類の HERVs プロトタイプを query として EST データベース検索を行った。その結果複数の EST が得られた HERV ローカスを候補遺伝子としてノーザン解析を行い、正常組織におけるその発現を確認した。それらの染色体局在の同定は、degenerate プライマーを用いた RT-PCR から得られたクローン化産物の配列解析で行った。さらに胎盤で発現する HERVs について、その経時的変化を定量的 TaqMan RT-PCR 法を用いて検討した。

結果：

ノーザン解析および染色体局在：正常組織ノーザンプロットにおいて、5つの HERV の発現を確認した。うち1つは解析したすべての組織で発現し、4つは組織特異的な発現を示した。この4つのうち3つが胎盤特異的に、1つが胃および小腸に発現していた。このうち以下の4つで染色体局在を決定することが




できた。普遍的発現を示した HML6-1 は 19q13.4 に、胎盤特異的発現を示した H7/F(XA34)、Fb1 及び HML6-c14 はそれぞれ 7p21.3, 21q22.3 及び 14q24.2 に局在していた。

胎盤における経時的発現の変化 : Syncytin および Fb1 は妊娠全期を通して発現レベルが維持されているのに対し、Syncytin2 は妊娠時期の進行とともに発現レベルの低下が見られた。H7/F(XA34) および HML6-c14 では、妊娠末期に発現レベルの著明な上昇と検体（個人）間の差が大きくなる傾向を認めた。これらから細胞融合能を持つとされる Syncytin2 は、胎盤における合法体形成過程で Syncytin とは異なる役割を担っている可能性が示唆される。H7/F(XA34) および HML6-c14 における妊娠末期の発現レベル上昇は、エストロゲンの動向と類似しており、胎児環境あるいは出生後の疾患発症に HERV がなんらかの影響を及ぼしている可能性も考えられる。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 論文博 第 号	氏名	岳原 吾一
論文審査委員	審査日	平成 16 年 12 月 1 日	
	主査教授	成 昌 研 二	 印
	副査教授	石 田 肇	 印
	副査教授	田 中 龍 夫	 印
(論文題目)			
Expression analyses of human endogenous retroviruses (HERVs): tissue-specific and developmental stage-dependent expression of HERVs			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究に至る背景と目的</p> <p>ヒト内在性レトロウイルス（以下HERV）はヒトゲノムのレトロトランスポゾンの一つで、ゲノム全体の8%を占める。これまで不明な点が多かったHERVの生理的役割について、近年さまざまな研究成果が報告されるようになってきた。そのうち最も注目されるものは、胎盤合体細胞に強く発現し細胞融合活性を持つsyncytin (ERVWE1)の発見である。その後、syncytinと同様の細胞融合活性を持つsyncytin2 (HERV-FRD)が同定されている。またデータベース情報から、遺伝子に取り込まれた転移因子 (TE) の割合を算出した論文や、TEが哺乳類の遺伝子調節の多様化を促進した事を示唆する論文も報告されている。しかし、それらは一つの青写真であり、実験的裏付けが欠けている。</p> <p>今回の研究の目的は、HERVsの生物学的役割を理解するため、正常組織で発現するHERVを可能な限り多数同定し、それらの発現特性を明らかにすることである。</p>			

- 備 考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 2 要旨は800～1200字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

2. 研究内容

すでに報告されている22種類のHERVsプロトタイプをqueryとしてESTデータベース検索を行った。その結果複数のESTが得られたHERVローカスを候補遺伝子としてノーザン解析を行い、5つのHERVの発現を確認した。うち1つは解析したすべての組織で発現し、4つは組織特異的な発現を示した。この4つのうち3つが胎盤特異的に、1つが胃および小腸に発現していた。普遍的発現を示したHML6-1は19q13.4に、胎盤特異的発現を示したH7/F(XA34)、Fb1及びHML6-c14はそれぞれ7p21.3、21q22.3及び14q24.2に局在していた。

次に胎盤における経時的発現の変化を定量的TaqMan RT-PCR法を用いて検討した。SyncytinおよびFb1は妊娠全期を通して発現レベルが維持されているのに対し、Syncytin2は妊娠時期の進行とともに発現レベルの低下が見られた。H7/F(XA34)およびHML6-c14では、妊娠末期に発現レベルの著明な上昇と検体（個人）間の差が大きくなる傾向を認めた。これらから細胞融合能を持つとされるSyncytin2は、胎盤における合胞体形成過程でSyncytinとは異なる役割を担っている可能性が示唆された。

またH7/F(XA34)およびHML6-c14における妊娠末期の発現レベル上昇は、エストロゲンの動向と類似しており、胎児環境の変化にHERVがなんらかの影響を及ぼしている可能性も考えられる。

3. 研究成果の意義と学術的水準

正常組織にて発現するHERVを複数抽出同定し、それらの発現の経時的変化を解析検討した研究は他に類がない。本研究は、HERVの生理的活性や疾患との関連解明に一端をひらき、国際的にも高く評価されるものであると判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。