

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H00978

研究課題名(和文)胎盤形成に必須のレトロウイルス由来のインプリント遺伝子の機能解明

研究課題名(英文)Elucidation of retrovirus-derived imprinted genes functioning in placenta formation

研究代表者

石野 史敏 (Ishino, Fumitoshi)

東京医科歯科大学・統合研究機構・非常勤講師

研究者番号：60159754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,400,000円

研究成果の概要(和文)：「レトロウイルス由来の哺乳類獲得遺伝子」という概念が哺乳類の進化を理解する上で重要なことをマウスを用いた遺伝学的実験で実証した(Proof of concept)。具体的には、1)胎盤形成に必須なPeg10は母子免疫寛容にも関わること、2)胎盤の機能維持に必須なPeg11/Rtl1が胎児期・新生児期の筋肉の発生や脳機能にも重要な機能を果たし、鏡-緒方症候群、テンプル症候群の主要原因遺伝子であること、3)Sirh3とSirh8は、脳の免疫細胞であるミクログリアで発現し、自然免疫系の一員として機能すること、4)Sirh4-6が特定のヒト神経疾患に関係する可能性を示唆したことなどである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

哺乳類にのみ存在するレトロウイルス由来の獲得遺伝子が、胎盤形成だけでなく、脳機能の高度化や自然免疫、母子免疫寛容、いくつものヒト疾患に関係することを明らかにした。これにより「獲得遺伝子」という概念が、哺乳類の特徴を解明するのに有効であることを証明し、ヒトの理解に「ウイルス由来の霊長類・ヒト特異的獲得遺伝子」の解析の必要性を示した。ネオゲノミクス科学分野の先駆けとなるものである。進化学における新しい概念を提唱したものであり、学術上の貢献が非常に高い。ヒト、哺乳類の進化は一般人の関心が高い分野だが、これらの成果はNHKの科学番組や関連書籍として取り上げられ、広く社会一般にも知識が還元されている。

研究成果の概要(英文)：Systematic analyses have been carried out concerning mammalian-specific acquired genes from a retrovirus, such as Peg10, Peg11/Rtl1, Sirh3/Rtl6, Sirh8/Rtl5 and Sirh4-6/Rtl8a-c. All these results demonstrate that the concept of mammalian-specific acquired genes is quite useful to elucidate mammalian specific features by genetic approaches. For example, 1) in addition to the essential role in placenta formation, Peg10 is suggested to be involved in feto-maternal immunotolerance during fetal development. 2) Peg11/Rtl1 contributes to muscle development in fetal and neonatal stages as well as brain functions, indicating that PEG11/RTL1 is a major gene responsible both Temple and Kagami-Ogata syndromes. 3) Sirh3/Rtl6 and Sirh8/Rtl5 play important roles in innate immune system in the brain as microglia genes. 4) Sirh5, 6/Rtl8a,b play important roles in the brain and are related to certain human neurological diseases.

研究分野：ゲノム生物学、ゲノム進化学

キーワード：胎盤 哺乳類進化 脳機能 レトロウイルス 獲得遺伝子 母子免疫寛容 自然免疫 胚体外組織

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳類にのみ存在するレトロウイルス由来のインプリント遺伝子 *Peg10*、*Peg11/Rtl1* が、胎盤形成や機能維持に必須の役割を果たしていることを申請者は明らかにした。これは、「ウイルス由来の哺乳類特異的獲得遺伝子」の解析が進化の過程で哺乳類が獲得した個体発生上の特徴を解明するのに有効であることを意味している。この「ウイルス由来の哺乳類特異的獲得遺伝子」概念が、哺乳類の理解に有効であり、より広く成立するかどうか、その概念検証 (Proof of concept) として、同様の由来を持つ *SIRH/RTL* 遺伝子群の解析が有効であり、網羅的解析を行なった。また、*Peg10*、*Peg11/Rtl1* を含め、個別の各遺伝子は、ヒト疾患関連遺伝子としても重要な位置を占めている。そのため、これらのノックアウトマウスの解析を進め、胎盤だけでなく、どのような哺乳類の特徴に関わるのか、明らかにすることに高い意義があると考えられた。

2. 研究の目的

本申請では、胎盤形成や機能維持に必須の役割を果たしているレトロトランスポゾン由来のインプリント遺伝子 *Peg10*、*Peg11/Rtl1* が、胎盤固有の組織でどのような固有の機能、およびこれらの相互作用について明らかにすることを目的とした。さらに、*Peg10* に関しては母子間の免疫寛容や、胎児側における機能についても解析を広げ、その機能の全貌に迫ることを目的とした。また、*PEG11/RTL1* は鏡-緒方症候群の主要原因遺伝子として、胎盤機能維持以外にも、胎児期/新生児期特異的な筋肉形成、脳神経系における関与、機能を明らかにすることを目的とした。さらに、*Sirh* 遺伝子群についても、胎盤や脳に関する機能の個体レベル、細胞レベル、タンパク質レベルでの解析を行い、哺乳類の個体発生の特殊性を明らかにすることを目的とする。最終的に、これらの遺伝子獲得が、哺乳類における胎盤の出現や胎生機構への適応、脳機能の高度化に果たした系統発生(進化)における意義や、遺伝子獲得機構についても明らかにする。

3. 研究の方法

- 1) *Peg10* が胎盤形成においてどのような生化学的機能を果たしているのかを明らかにする。WT および *Peg10* KO から作成した TS 細胞で、胎盤への分化誘導を行った際に、ラビリンス、スポンジオトロホブラスト層の細胞への分化能力の違いを明らかにできたので、これに関わるシグナル伝達経路など、その詳細を明らかにする。
- 2) *Peg10* のプロテアーゼドメイン欠損変異体 (ASG 変異体) では胎盤に大きな異常が生じ、周産期致死となる。この死亡の原因は胎盤を介した母子免疫寛容の異常によるもの可能性がある。それを確かめるために、これらの受精卵を INF シグナルが遮断された変異体の偽妊娠マウスに移植し、妊娠が継続するかどうかを確認する。また、胎盤における異常の詳細を明らかにする。
- 3) *Peg11* の発現過剰は、ヒトでは鏡-緒方症候群の原因となっている。そこで *Peg11* が胎児期の筋肉の運動制御にどのように関わるか、筋肉を構成する各種タンパク質との共局在、相互作用などを調べる。*Peg11* が胎児期、新生児期の筋肉に発現するのは、胎生への適応であると考えられる。その意義についても考察する。
- 4) 胎盤機能、筋肉機能に加えて、マウスモデルにおいて *Peg11* の発現過剰の及ぼす脳機能への異常を明らかにする。網羅的な行動解析を行うこと、脳における発現部位を明らかにすることで、*PEG11* のこの疾患における重要性を明らかにするとともに、この獲得遺伝子の真獣類の脳機能進化における重要性を明らかにする。
- 5) LTR レトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子の中で最も進化的に保存されている *Sirh3/Rtl6* の生物学的機能を KO マウスの解析から明らかにする。
- 6) LTR レトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子の中で唯一トリプレット遺伝子として存在している *Sirh4, 5, 6* に関して、その生物学的機能を KO マウスの解析から明らかにする。

4. 研究成果

- 1) *Peg10* KO マウスは発生初期で胎盤形成不全により致死となる。そのため、実際のマウス組織を用いての *Peg10* タンパク質の機能の解析は難しいため、*in vitro* で胎盤のすべての細胞に分化する胎盤の幹細胞である TS 細胞 (trophoblast stem cells) を利用した細胞分化系を

利用して詳細な解析を行なった。実際には、細胞のほとんどが TGC (trophoblast giant cells) に分化してしまうが、条件を詳細に検討することにより SpT (spongiotrophoblast) 細胞を効率よく分化させる系を確立し、この系を用いて *in vivo* 同様に *Peg10* KO 由来の TS 細胞では SpT 細胞分化が起きないことを確認した。この際、TGF β に関わるシグナル伝達系が必要であり、*Peg10* KO ではこの系が活性化しないことを明らかにした (Shiura *et al.* 投稿準備中)。

- 2) PEG10 タンパク質に保存されているプロテアーゼ活性を失った変異マウス (*Peg10*-DSGmut) の胎盤では、これまで報告の無い極めて珍しい胎児毛細血管の異常が見られ多くの個体が出生前後で致死となる (図 1)。

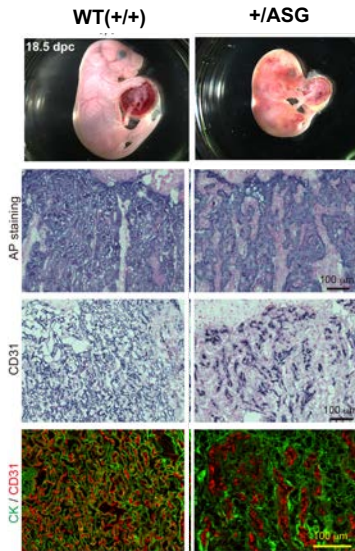


図 1 *Peg10* ASG マウスは周産期致死となる

胎児 (上段) と胎盤 (2-4 段目)。WT (左) と変異体 (右) アルカリホスファター (AP) 染色 (トロホプラスト細胞と胎児毛細血管内皮細胞)、CD31 染色 (胎児毛細血管内皮細胞)、サイトケラチン (CK) 染色 (トロホプラスト細胞) から、胎児毛細血管内皮細胞とそれを囲うトロホプラスト細胞全体の異常が起きていることがわかる。

この胎盤の胎児毛細血管では炎症が起き、その周囲に多くの白血球が集まっている。PEG10 タンパク質はこの胎児毛細血管の最外層のトロホプラスト細胞でも発現している。このことは、この変異体では、PEG10 タンパク質の機能不全のため母体免疫システムにより胎盤内の胎児性血管が攻撃されている、すなわち母子間の免疫寛容が喪失した可能性が示唆された。

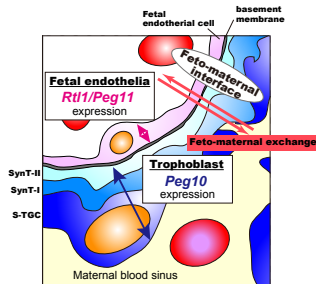


図 2 胎児毛細血管における PEG10 と PEG11/RTL1

胎児毛細血管内皮細胞を囲うトロホプラスト細胞 (PEG10 が発現) は、母親由来の血液 (免疫細胞を含む) と直接、相互作用をしている。一方で、胎児毛細血管内皮細胞では PEG11/RTL1 が発現することから、PEG10 と PEG11/RTL1 の作用の間には協調関係も必要とされる。

また、PEG10 が発現するトロホプラスト細胞は、PEG11/RTL1 が発現する胎児毛細血管内皮細胞を覆っていることから、母子境界に位置する胎児毛細血管では、レトロウイルス由来の 2 つの遺伝子産物、PEG10 と PEG11/RTL1 の相互作用が存在し、この構造を守っていることが明らかになった (図 2、Shiura *et al.* Development 2021)。この母体免疫に IFN シグナルが関与する可能性を確認するために、このシグナルの一部を遮断した *Ifngr1* KO マウスを母親とし、*Peg10*-DSGmut 胚を移植すると、胎盤異常・胎児致死性の一部が回復されることから、母親の免疫系の関与が示された。これは、胎盤形成だけでなく、それに伴って生じる母子免疫寛容の新たな問題の解決にも PEG10 が重要な役割を果たしていることを示唆している (Shiura *et al.* 投稿準備中)。

- 3) PEG11/RTL1 タンパク質特異的抗体を用いて、これが胎児期・新生児期特異的に筋肉で発現することを確認し、さらに蛍光免疫法を用いて筋細胞内での発現部位を確認した。PEG11/RTL1 タンパク質は横紋筋に特徴的なストライプ状に存在するが、 α -アクチニンとは微妙に一致せず、その隣に位置するデスミンと大部分が一致した (図 3)。デスミンは筋細

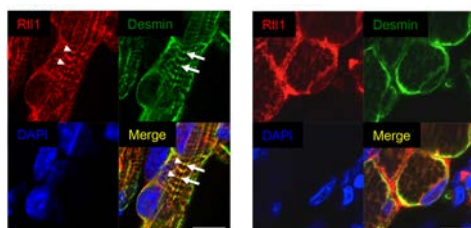


図 3 骨格筋細胞における PEG11/RTL1

縦断面 (左) と横断面 (右) における PEG11/RTL1 タンパク質 (赤)。横紋筋のストライプ構造に沿って (矢頭) 存在し、デスミンタンパク質 (緑、矢印) と発現部位が大部分一致する。

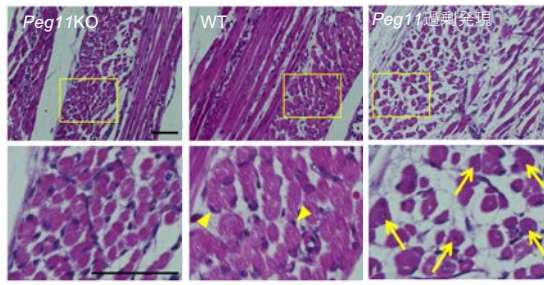


図4 PEG11/RTL1 の欠失と過剰発現による筋間筋の異常

WT (中央)と比較して、PEG11欠失(左)で筋繊維の段面積は小さくなり、PEG11過剰発現(右)では大きくなるが、ホルマリン固定により筋繊維の著しい収縮が起きる。また、筋細胞の核の位置が周辺部(矢頭)ではなく中心部(矢印)にあり、PEG11過剰発現によって筋細胞が未成熟状態にあることを意味する。

胞内骨格として、筋繊維を筋膜と核膜に固定する役割を果たしている(Goldfarb and DalaKas J. Clin Invest 2013)。PEG11/RTL1タンパク質を過剰に発現するとこの、接合が緩み、ホルマリン固定処理を行うと筋繊維が筋膜から遊離してしまうことが確認できた。この異常は、四肢よりも呼吸に関係する横隔膜、肋間筋、腹筋などで著しく(図4)、これが鏡一緒方症候群で見られる呼吸不全による新生児致死や腹直筋乖離の原因になると考えられた。また、PEG11/RTL1タンパク質を欠失した場合にも、筋繊維が細くなることが示され、テンプル症候群で見られる筋緊張低下の原因となりうることを確認した(Kitazawa *et al.* Development 2020)。これにより、鏡一緒方症候群、テンプル症候群で見られる筋肉組織の異常が、主としてPEG11/RTL1の問題に起因していることが確認できた。

- 4) PEG11/RTL1タンパク質特異的抗体を用いて、このタンパク質が大脳皮質第5層から脊髄を結ぶ皮質脊髄路(錐体路)、左右の脳半球を繋ぐ脳梁などの交連繊維、海馬からの出力に関係する海馬采、脳弓や情動に関係する内側扁桃核で発現していることを確認した(図5)。また、PEG11/RTL1タンパク質を欠失、過剰発現させたマウスでは、不安様行動の増加など、特に後者での記憶力の著しい低下など、さまざまな行動異常が観察された(図6)。

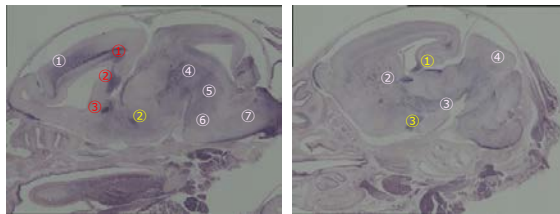


図5 PEG11/RTL1の脳における発現部位 [錐体路] (皮質脊髄路、皮質核路、皮質網様

体路) ①大脳皮質第五層 ②内包 ③中脳大脳脚 ④中脳 ⑤後脳 ⑥橋 ⑦延髄。[交連繊維] ①脳梁 ②海馬交連 ③前交連。[大脳辺縁系] ①海馬采 ②脳弓 ③内側扁桃核

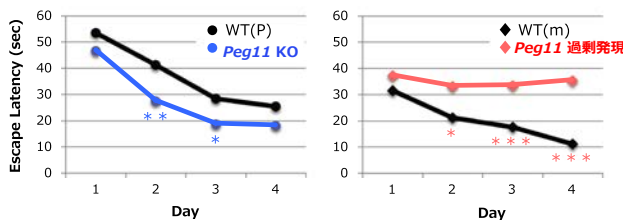


図6 モリスの水迷路テストの結果

4日間の試行における正解の位置に到達するまでの時間を表している。Peg11 KOマウスはWTよりも記憶力が増している(左)。一方で、Peg11過剰マウスは全く記憶力の向上が見られない。

よる新生児致死には、筋肉の異常だけでなく神経系との接続も関係する可能性が考えられた。このことから、鏡一緒方症候群で見られる精神遅滞、テンプル症候群で見られる摂食障害、発語の遅れなどの神経疾患に関してもPEG11/RTL1が主要原因遺伝子として関与していることが示唆された(Kitazawa *et al.* Genes Cells 2021)。

Sirh3/Rtl6は、SIRH/RTL遺伝子群の中でも、真獣類間で特に保存性の高い遺伝子であり、真獣類にとって重要な役割を果たしていると考えられていた。しかし、mRNAが各種臓器、組織で高く発現するにも関わらず、タンパク質が検出できないことから、KOマウスは行動異常を示すが、実際に脳で機能していることが示なかった。今回、内在性遺伝子の末端に蛍光タンパク質のVenusをコードする遺伝子融合したノックイン(KI)マウスを作製し、蛍光を検出することで個体発生における発現部位を解析した。また、同様に、行動異常を示し、Sirh3/Rtl6に一番相同性の高いSirh8/Rtl5についても、蛍光タンパク質のmCherryをコードする遺伝子を融合したKIマウスを作製し、同様の解析を行なった。これらの2つ融合タンパク質を持つDKIマウス脳での解析から、これらのタンパク質がそれぞれミクログリア

で発現することが明らかにできた。また、これらタンパク質が lipopolysaccharide (LPS)、dsRNA、非メチル化 DNA などの病原体物質と結合し、脳内で病原体物質の瞬時の検出／排除に関する機能を持つことを明らかにした(図7)。LPS は病原体物質中でも危険度の高いものであるため、この排除に関わる *Sirh3/Rtl6* が特に、保存性が高かったと考えられる。

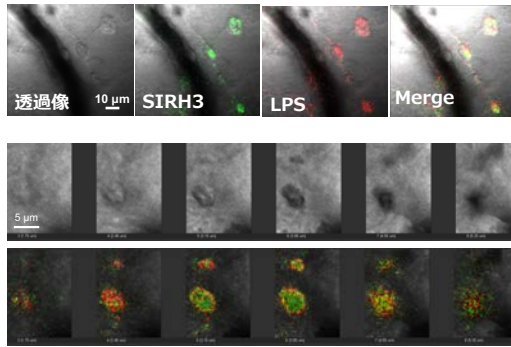


図7 SIRH3/RTL6 タンパク質-LPS 複合体
LPS-Alexa594 (赤)は脳内に投与すると SIRH3/RTL6-Venus タンパク質 (緑) と素早く複合体を形成する (上)。この複合体を 3D の連続切片 (0.7 μ m 間隔) で観察すると、SIRH3/RTL6-Venus タンパク質が作るコアの周りに LPS が結合している。

また、これら 2 つは、ウイルス由来の SIRH/RTL 遺伝子が、ミクログリアで発現し、

脳の自然免疫に関与することを明らかにした初めてのものである (Irie *et al.* BioRxiv 2021)。

- 5) *Sirh4, 5, 6* は 3 つの相同遺伝子がクラスターを成して X 染色体上に存在している。この 3 つという数や遺伝子のアミノ酸配列は、*Sirh3* に次いで高く保存された遺伝子であり、これらの機能の重要性を示唆されていた。*Sirh5* と 6 は、全く同じアミノ酸配列を持つタンパク質をコードし、*Sirh4* はそれと 70% の相同性を持つ。そこでまず、*Sirh5, 6* DKO マウスをゲノム編集で作製し、異常を解析した。この DKO マウスは、8w 齢以降、過食による肥満を示すようになり、網羅的行動解析の結果、行動性低下と無気力状態の亢進という表現型が見られた。また、特異的抗体を用いた免疫染色から、脳の特定部位において発現することを確かめた (Fujioka *et al.* 投稿準備中)。これら遺伝子が特定のヒトの精神疾患に関係する原因遺伝子である可能性が高いと考えられる。
- 6) *Peg10, Peg11/Rtl1, Sirh7/Ldoc1/Rtl7* の 3 遺伝子は、胎盤の形成・機能維持・内分泌調節に必須な機能を持つ遺伝子であることを以前報告した。今回の解析で、*Peg11/Rtl1* は胎児・新生児期に特異的に筋肉発生に重要であり、また脳の神経細胞において発現し、行動異常などにも関係することが明らかにできた。さらに、*Sirh3/Rtl6, Sirh8/Rtl5* はミクログリアで発現することによって、脳機能に影響を与えることを明らかにできた。脳の免疫細胞であるミクログリアは近年、卵黄嚢に起源し、個体発生中に脳に移住する細胞であることが明らかになっている。

このことから、この 5 つの遺伝子に関しては、全て、胎盤または卵黄嚢という胚体外組織に起源する組織で機能することが明らかになり、胎盤での機能をもつ *Peg11/Rtl1* はニューロンで、胎盤では発現が低い *Sirh3/Rtl6, Sirh8/Rtl5* はミクログリアで機能することで、脳機能に影響を与えることが明らかとなった。哺乳類の特徴として胎盤と高度の脳機能が挙げられるが、これらの遺伝子がどちらにも関係していることが明らかにできた。また、胚体外組織は DNA メチル化によるエピジェネティック制御が弱く、内在性のレトロウイルスやレトロトランスポゾンが常時発現する組織として知られている。そのため、これらの胚体外組織は、ウイルス由来の遺伝子が変異によって新しい機能を獲得する際の選択の場として機能していると考えられる (図8)。すなわち「ウイルス由来の獲得遺伝子の誕生と育成の場」としての胚体外組織の重要性を明らかにすることができた (Irie *et al.* BioRxiv 2021)。

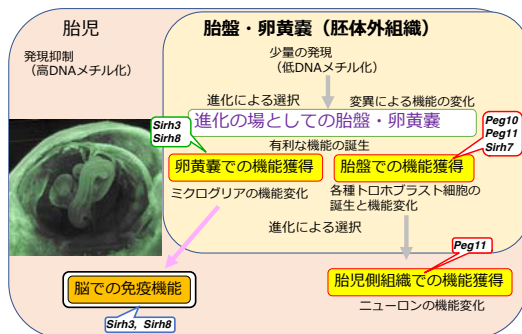


図8 胚体外組織はウイルス由来遺伝子獲得の場である (仮説)

胎児組織では DNA メチル化により内在性ウイルスの発現は完全に抑えられるが、胚体外組織では低 DNA メチル化レベルのため、常時、内在性ウイルスやトランスポゾンの発現が起きている。このため内在性ウイルス遺伝子の変異してできた遺伝子の機能は、選択を受け、生体に有利な機能を持つものが、新しい内在遺伝子として獲得されることが可能になる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kaneko-Ishino Tomoko, Ishino Fumitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 The Evolutionary Advantage in Mammals of the Complementary Monoallelic Expression Mechanism of Genomic Imprinting and Its Emergence From a Defense Against the Insertion Into the Host Genome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2022.832983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Irie M, Itoh J, Matsuzawa A, Ikawa M, Suzuki Y, Hiraoka Y, Ishino F and Kaneko-Ishino T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Retrovirus-derived acquired genes, RTL5 and RTL6, are novel constituents of the innate immune system in the eutherian brain.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.12.29.474483	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sekita Y, Sugiura Y, Matsumoto A, Kawasaki Y, Akasaka K, Konno R, Shimizu M, Ito T, Sugiyama E, Yamazaki T, Kanai E, Nakamura T, Suematsu M, Ishino F, Koderia Y, Kohda T, Kimura T	4. 巻 12
2. 論文標題 AKT signaling is associated with epigenetic reprogramming via the upregulation of TET and its cofactor, alpha-ketoglutarate during iPSC generation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13287-021-02578-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiura H, Ono R, Tachibana S, Kohda T, Kaneko-Ishino T and Ishino F.	4. 巻 148
2. 論文標題 PEG10 viral aspartic protease domain is essential for the maintenance of fetal capillary structure in the mouse placenta.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev199564
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/dev.199564	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kitazawa M, Hayashi S, Imamura H, Takeda S, Oishi Y, Kaneko-Ishino T, Ishino F	4. 巻 147
2. 論文標題 Deficiency and overexpression of Rtl1 in the mouse cause distinct muscle abnormalities related to the Temple and Kagami-Ogata syndromes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev185818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.185918	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lee J, Sutani A, Kaneko R, Takeuchi J, Sasano T, Kohda T, Ihara K, Takahashi K, Yamazoe M, Morio T, Furukawa T, Ishino F	4. 巻 11
2. 論文標題 In vitro generation of functional murine heart organoids via FGF4 and extra cellular matrix.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 4283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18031-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitazawa M, Sutani A, Kaneko-Ishino T, Ishino F	4. 巻 26
2. 論文標題 The role of eutherian-specific RTL1 in the nervous system and its implications for the Kagami-Ogata and Temple syndromes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 165-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/GTC.12830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watabe T, Kotake K, Kumazawa T, Aida T, Tanaka K, Ono R, Ishino F, Usami T, Miura T, Kawasaki H, Tsugawa N, Yamada D, Hirayama K, Yoshikawa S, Karasuyama H, Watanabe M, Blumberg R S, Nagaishi T, Adachi T	4. 巻 2021
2. 論文標題 IgA-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-322873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzawa A, Lee J, Nakagawa S, Itoh J, Ueda M, Mitsuhashi S, Kochi Y, Kaneko-Ishino T, Ishino F	4. 巻 22
2. 論文標題 HERV-derived ERVPb1 is conserved in Simiiformes, exhibiting expression in hematopoietic cell lineages, including macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 4504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 石野史敏、金児一石野知子	4. 巻 273
2. 論文標題 LTRレトロトランスポゾンに由来する哺乳類特異的獲得遺伝子と哺乳類の進化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 936-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko-Ishino T and Ishino F	4. 巻 31
2. 論文標題 Evolution of viviparity in mammals: what genomic imprinting tells us about mammalian placental evolution.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Fert Dev	6. 最初と最後の頁 1219-1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1071/RD18127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko-Ishino T and Ishino F	4. 巻 -
2. 論文標題 Cooperation and Competition in Mammalian Evolution -Gene Domestication from LTR Retrotransposons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evolution, Origin of Life, Concepts and Methods	6. 最初と最後の頁 317-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 金児一石野知子
2. 発表標題 LTRレトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子Sirh3/Rtl6の脳における機能
3. 学会等名 東京医科歯科大学難治疾患研究所共同研究拠点セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumitoshi Ishino
2. 発表標題 Beyond genomic imprinting
3. 学会等名 Transmits International Symposium 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 ネオゲノミクス：ヒトオルガノイドを用いたレロウイルス由来の霊長類・ヒト特異的獲得遺伝子の解析
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会招待講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏、李知英
2. 発表標題 マウスES細胞を用いた3次元構造を持つ機能的な心臓オルガノイドの作製
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 生物進化に関わる新規遺伝子の獲得機構
3. 学会等名 第28回文京区市民講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 レトロウイルス由来の獲得遺伝子による哺乳類・霊長類の進化 哺乳類特異的獲得遺伝子からヒト特異的獲得遺伝子へ
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会 ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumitoshi Ishino
2. 発表標題 Cooperative interaction between two retrovirus-derived genes, Peg10 and Peg11/Rtl1, in the fetal-maternal interface.
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 哺乳類特異的ゲノム機能はどのように獲得されたか？ ゲノムインプリンティングとレトロトランスポゾンからの遺伝子獲得
3. 学会等名 京大大学生態学研究センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石野史敏、李知英、古川哲史
2. 発表標題 多能性幹細胞からの心室・心房構造を持った心臓オルガノイドの作製について
3. 学会等名 東京医科歯科大学創生医学コンソーシアム研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李知英、許谷明人、金子凜、笹野哲郎、井原雄介、幸田尚、竹内純、古川哲史、石野史敏
2. 発表標題 マウスES細胞を用いた機能的な心臓オルガノイドの作製
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（MBSJ 2020）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松沢歩、李知英、高地雄太、中川草、石野（金児）知子、石野史敏
2. 発表標題 ヒトゲノムで機能を獲得したHERV由来配列の探索
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（MBSJ 2020）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金児一石野知子、入江将仁、伊東丈夫、石野史敏
2. 発表標題 LTRレトロトランスポゾン由来獲得遺伝子Sirrh3/Rt16は胎仔期・新生仔期の脳で高発現し、行動異常に拘る
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（MBSJ 2020）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡慶史、石井雅之、志浦寛相、小野竜一、金児一石野知子、石野史敏
2. 発表標題 哺乳類特異的レトロトランスポゾン由来遺伝子Sirh4, 5, 6の機能解析
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (MBSJ 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北澤萌恵、林晋一郎、今村道博、武田伸一、大石由美子、金児一石野知子、石野史敏
2. 発表標題 マウスにおけるPeg11/Rtl1の欠損と過剰発現はTemple症候群と鏡 - 緒方症候群に関連した異なる筋肉異常を引き起こす
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (MBSJ 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井万由子、大我政敏、若山照彦、金児一石野知子、石野史敏、幸田尚、志浦寛相
2. 発表標題 LTRレトロトランスポゾン由来Peg10遺伝子の新規変異マウスの作製と未知機能の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (MBSJ 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 哺乳類特異的エピジェネティック機構であるゲノムインプリンティングとその生物学的意義
3. 学会等名 お茶の水大学講義 分子遺伝学
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumitoshi Ishino
2. 発表標題 Beyond genomic imprinting
3. 学会等名 TransOmics symposium in TMDU 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏、李知英
2. 発表標題 マウスES細胞を用いた3次元構造を持つ機能的な心臓オルガノイドの作製
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 ネオゲノミクス: ヒトオルガノイドを用いたレトロウイルス由来の霊長類・ヒト特異的遺伝子の解析
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会招聘講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishino F and Kaneko-Ishino T
2. 発表標題 A perspective on mammalian evolution from a viewpoint of "gene domestication" from LTR retrotransposons.
3. 学会等名 The 3rd Korea-Japan International Symposium for transposable elements (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 知英、酢谷明人、金子 凜、笹野哲郎、幸田 尚、古川哲史、石野史敏
2. 発表標題 心臓発生を模倣するマウス心臓オルガノイド作製
3. 学会等名 日本エビジェネティクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 ゲノムインプリンティングの先に見えるもの
3. 学会等名 東京医科歯科大学医学部小児科マンデーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏、李知英
2. 発表標題 マウスES細胞から作製した心臓オルガノイドの特性について
3. 学会等名 東京大学薬学部寄付講座セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiyoung Lee, Akito Sutani, Rin Kaneko, Jun Takeuchi, Tetsuo Sasano, Takashi Kohda, Tetsushi Furukawa, Fumitoshi Ishino.
2. 発表標題 In vitro generation of structural and functional heart organoids from mouse embryonic stem cells.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Stem Cell Biology" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 ゲノムインプリンティングの生物学的意味と疾患の発症メカニズム
3. 学会等名 第44回 東日本小児科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏、北澤萌恵、金児 石野知子
2. 発表標題 Peg11/Rtl11は哺乳類の胎児・新生児期の骨格筋発生に関与する鏡 緒方症候群・テンプル症候群の主要原因遺伝子である
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会(MBSJ2019)ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松沢 歩、李 知英、中川 草、石野（金児）知子、石野 史敏
2. 発表標題 ヒトゲノムで機能を獲得したHERV由来配列の探索
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会(MBSJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 知英、酢谷明人、金子 凜、笹野哲郎、幸田 尚、古川哲史、石野史敏
2. 発表標題 心臓発生を模倣するマウス心臓オルガノイド作製
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会(MBSJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子 凜 , 李 知英, 酢谷 明人, 石野 史敏
2. 発表標題 組織透明化法を用いたマウス心臓形態形成の解析
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会 (MBSJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志浦寛相 小野竜一 立花沙織 田中希弥 藤井万由子 小松巧実 金児 - 石野知子 石野史敏
2. 発表標題 レトロトランスポゾン由来Peg10遺伝子のプロテアーゼ活性は胎盤の血管構造維持に必須である
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会 (MBSJ2019) ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoichi Sekita, Yuki Sugiura, Akari Matsumoto, Yuki Kawasaki, Ryo Konno, Kazuya Akasaka, Momoka Shimizu, Toshiaki Ito, Eiji Sugiyama, Terushi Yamazaki, Eriko Kanai, Toshinobu Nakamura, Makoto Suematsu, Fumitoshi Ishino, Yoshio Kodera, Takashi Kohda, and Tohru Kimura
2. 発表標題 AKT links epigenome and metabolism in the process of iPSC generation
3. 学会等名 日本分子生物学学会年会 (MBSJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏、李知英
2. 発表標題 マウスES細胞、ヒトiPS細胞から作製した心臓オルガノイドの特性について
3. 学会等名 東京大学先端科学技術研究センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野史敏
2. 発表標題 哺乳類特異的ゲノム機能はどのように獲得されたか？
3. 学会等名 京大大学生態学研究センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Organ organoid and method for producing same	発明者 石野史敏、李知英	権利者 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/036538	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

石野研究室ホームページ https://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.html 石野研究室ホームページ http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	志浦 寛相 (Shiura Hirosuke) (10451907)	山梨大学・大学院総合研究部・助教 (13501)	
研究分担者	石野 知子 (金児知子) (Kaneko-Ishino Tomoko) (20221757)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------