

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15767

研究課題名（和文）内在性レトロウイルスが駆動する遺伝子発現制御ネットワークの生理機能の解明

研究課題名（英文）Physiological functions of gene regulatory networks driven by endogenous retroviruses

研究代表者

伊東 潤平（Ito, Jumpei）

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：20835540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：生殖細胞の発生を司る遺伝子発現制御ネットワークは、哺乳類の進化過程において著しく多様化しており、進化の過程でfine-tuningされてきたことが示唆される。本研究では、類人猿特異的なERVの一種であるLTR5_Hsが、始原生殖細胞における遺伝子発現制御ネットワークを改変した可能性を示した。LTR5_Hsは、iPS細胞から樹立したヒトの始原生殖細胞においてエンハンサーとして活性化していた。さらに、種間比較トランスクリプトーム解析により、LTR5_Hsの挿入が、類人猿特異的なエンハンサーを創出することで始原生殖細胞における遺伝子発現制御ネットワークを改変した可能性が高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の形質の進化は、遺伝子配列における変異だけでなく、遺伝子発現制御配列における変異により引き起こされることが知られている。本研究では、配列中に様々な転写調節エレメントを有し、遺伝子のプロモーターやエンハンサーとして働く内在性レトロウイルス（ERV）が、類人猿の進化過程においてゲノムの中で大量に増殖したことで、生殖細胞で働く遺伝子制御ネットワークが大きく書き換えられた可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Gene regulatory networks controlling germ cell development have diversified significantly during mammalian evolution, suggesting that they have been fine-tuned during evolution. In this study, we show that LTR5_Hs, an ape-specific ERVs, may have modified the gene regulatory network in primordial germ cells. LTR5_Hs was active as an enhancer in human primordial germ cells established from iPS cells. Furthermore, interspecies comparative transcriptome analysis revealed that the insertion of LTR5_Hs likely altered the gene expression regulatory network in primordial germ cells by creating an ape-specific enhancer.

研究分野：ゲノム生物学

キーワード：遺伝子発現調節ネットワーク トランスポゾン 内在性レトロウイルス 進化

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

<学術背景>

内在性レトロウイルス (endogenous retrovirus; **ERV**) はトランスポゾン的一种であり、ヒトにおいてはゲノムの約 8%を占めている。ERV は自身の配列中に多数の転写調節エレメントを含んでおり、エンハンサーとして、近傍の遺伝子の発現調節に様々な影響を与えている。ヒトゲノム中に存在する ERV 由来エンハンサーの重要性に関しては、ヒトゲノムプロジェクトが完了した直後から既に提唱されていたものの、これらの ERV 由来エンハンサーがどの組織、細胞種において、どのような機能を担っているかについては、未だに明らかでなかった。

これまでの研究において、私は、ENCODE プロジェクトで公開されたエピゲノムデータを網羅的に再解析することで、ヒトゲノム中に存在する ERV 由来エンハンサーを網羅的に同定し、データベース化することに成功した (Ito et al., 2017, PLoS Genetics)。さらに、米国が主導した巨大がんゲノムプロジェクトである TCGA の提供する腫瘍マルチオミクスデータセットを網羅的に再解析することで、一部のがん患者の腫瘍において ERV 由来エンハンサーが著しく活性化していること、および、ERV 由来エンハンサーの活性化が腫瘍の抑制に働くことを明らかにした (Ito et al., 2020, Science Advances)。このように、我々の研究を含めた先行研究の結果から、ヒトゲノム中に様々な種類の ERV 由来エンハンサーが存在すること、そしてこれらの ERV 由来エンハンサーが機能を持ちうるということが明らかとなりつつある。しかし、これらの ERV 由来エンハンサーが、ヒトの生理機能 (細胞の分化等) においてどのような役割を果たしているかについては、明らかでなかった。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトゲノム中に存在する ERV 由来エンハンサーのヒトの生理機能 (細胞の分化等) における役割を解明する。そして、ERV 由来エンハンサーの獲得が、ヒトに至る霊長類の進化において、遺伝子発現制御ネットワークおよび形質の進化に及ぼした影響を明らかにすることで、ERV 由来エンハンサー獲得の進化的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

第1に、公的データベースにて公開されている、ヒトの様々な組織、細胞から取得されたマルチオミクスデータを網羅的に解析し、どの様な種類の ERV 由来エンハンサーが、いつ (どの発生段階で)、どこで (どの組織、細胞において) 活性化しているかを網羅的に明らかにする。第2に、これらの ERV 由来エンハンサーがどの様な遺伝子の近傍に位置し、発現制御に関与している可能性が高いか、明らかにする。さらに、比較ゲノム解析から、これらの ERV 由来エンハンサーが進化的にいつ頃獲得されたか明らかにし、ERV 由来エンハンサーの獲得により遺伝子の発現がどのように変化したか明らかにする。そして、ERV 由来エンハンサーの獲得が、ヒトに至る霊長類の進化過程における遺伝子発現制御ネットワークの進化に与えた影響を解析する。

4. 研究成果

本研究では、ヒトの発生・分化等の生理機能を司る内在性レトロウイルス (ERV) 由来エンハンサーを同定するために、ヒトの様々な組織および細胞から分取された 1 細胞 RNA-Seq データおよびオミクスデータを網羅的に解析した。その結果、始原生殖細胞の分化にお

いて、ERV 由来エンハンサーが重要な役割を果たしている可能性が示唆されたので、以下に報告する。

生殖細胞の発生を司る遺伝子発現制御ネットワークは、哺乳類の進化過程において著しく多様化しており、進化の過程で fine-tuning されてきたことが示唆される。本研究では、類人猿特異的な ERV の一種である LTR5_Hs が、始原生殖細胞における遺伝子発現制御ネットワークを改変した可能性を示す。LTR5_Hs は、iPS 細胞から樹立したヒトの始原生殖細胞様細胞 (PGCLC) においてエピジェネティックに活性化していた。LTR5_Hs の周囲に存在する遺伝子の発現は、LTR5_Hs の活性化に伴い PGCLC において特異的に誘導されていた。さらに、ヒトとカニクイザル (非類人猿) の比較トランスクリプトーム解析により、LTR5_Hs の周囲に存在する遺伝子の発現は、ヒトの PGCLC では活性化するが、カニクイザルの始原生殖細胞では活性化しないことが明らかとなった。以上から、LTR5_Hs の挿入が、類人猿 特異的なエンハンサーを創出することで始原生殖細胞における遺伝子発現制御ネットワークを改変し、遺伝子発現パターン、さらには始原生殖細胞の形質を変化させた可能性があることが明らかとなった (図 1)。

本研究成果は国際研究誌 PLoS Genetics に掲載された (Ito et al., 2022, PLoS Genetics)。

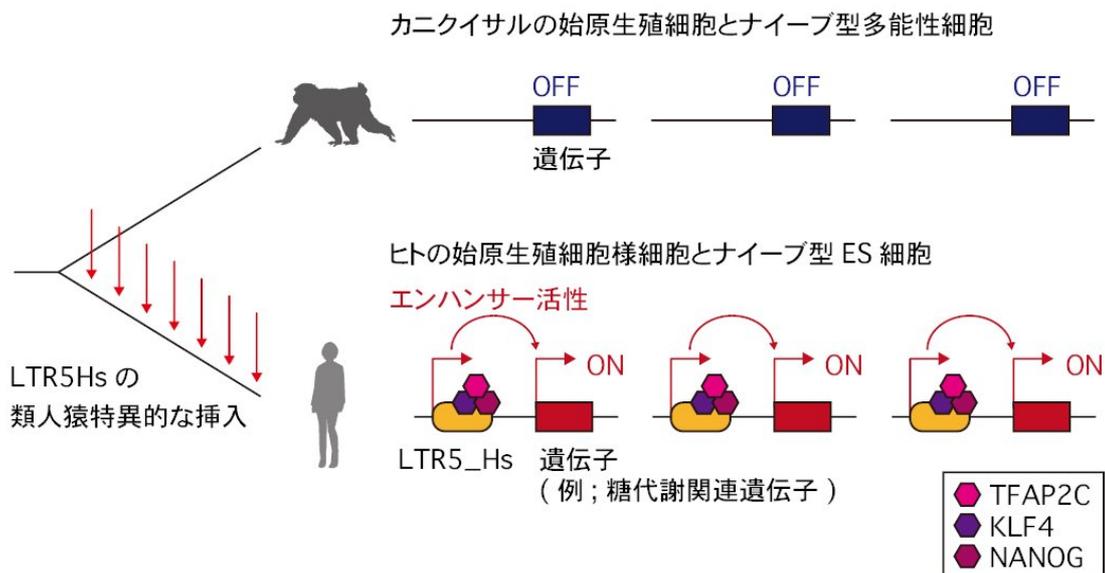


図 1. 本研究成果の概略図。LTR5_Hs の挿入により形成されたエンハンサーが、始原生殖細胞とナীব型胚性幹細胞 (ES 細胞) において重要な遺伝子発現制御ネットワークを再構築した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Rigel, Yamasoba Daichi, Kimura Izumi, Wang Lei, Kishimoto Mai, Ito Jumpei, et al.	4. 巻 603
2. 論文標題 Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 700 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-04462-1	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 該当する
1. 著者名 Saito Akatsuki, Irie Takashi, Suzuki Rigel, Maemura Tadashi, Nasser Hesham, Uriu Keiya, Kosugi Yusuke, Shirakawa Kotaro, Sadamasu Kenji, Kimura Izumi, Ito Jumpei, et. al.	4. 巻 602
2. 論文標題 Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 300 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04266-9	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 Katsuya Hiroo, Cook Lucy B M, Rowan Aileen G, Melamed Anat, Turpin Jocelyn, Ito Jumpei, Islam Saiful, Miyazato Paola, Jek Yang Tan Benjy, Matsuo Misaaki, Miyakawa Toshikazu, Nakata Hiroto, Matsushita Shuzo, Taylor Graham P, Bangham Charles R M, Kimura Shinya, Satou Yorifumi	4. 巻 225
2. 論文標題 Clonality of HIV-1 and HTLV-1 Infected Cells in Naturally Coinfected Individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 317 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiab202	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 -
1. 著者名 Uriu Keiya, Kosugi Yusuke, Suzuki Narumi, Ito Jumpei, Sato Kei	4. 巻 95
2. 論文標題 Elucidation of the Complicated Scenario of Primate APOBEC3 Gene Evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	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) 10.1128/JVI.00144-21	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 -

1. 著者名 Sugimoto Ryota, Nishimura Luca, Nguyen Phuong Thanh, Ito Jumpei, Parrish Nicholas F., Mori Hiroshi, Kurokawa Ken, Nakaoka Hirofumi, Inoue Ituro	4. 巻 17
2. 論文標題 Comprehensive discovery of CRISPR-targeted terminally redundant sequences in the human gut metagenome: Viruses, plasmids, and more	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1009428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1009428	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 Motozono Chihiro, Toyoda Mako, Zahradnik Jiri, Saito Akatsuki, Nasser Hesham, Tan Toong Seng, Ngare Isaac, Kimura Izumi, Uriu Keiya, Kosugi Yusuke, Yue Yuan, Shimizu Ryo, Ito Jumpei, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 1124 ~ 1136.e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2021.06.006	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 -

1. 著者名 Kosugi Yusuke, Uriu Keiya, Suzuki Narumi, Yamamoto Keisuke, Nagaoka Shumpei, Kimura Izumi, Konno Yoriyuki, Aso Hirofumi, Willett Brian J., Kobayashi Tomoko, Koyanagi Yoshio, Ueda Mahoko, Takahashi, Ito Jumpei, Sato Kei	4. 巻 95
2. 論文標題 Comprehensive Investigation on the Interplay between Feline APOBEC3Z3 Proteins and Feline Immunodeficiency Virus Vif Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Virology	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) 10.1128/JVI.00178-21	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 -

1. 著者名 Kojima Shohei, Yoshikawa Kohei, Ito Jumpei, Nakagawa So, Parrish Nicholas F., Horie Masayuki, Kawano Shuichi, Tomonaga Keizo	4. 巻 118
2. 論文標題 Virus-like insertions with sequence signatures similar to those of endogenous nonretroviral RNA viruses in the human genome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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) 10.1073/pnas.2010758118	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 Kumata Ryuichi, Ito Jumpei, Takahashi Kenta, Suzuki Tadaki, Sato Kei	4. 巻 18
2. 論文標題 A tissue level atlas of the healthy human virome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-020-00785-5	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 Kumata Ryuichi, Ito Jumpei, Sato Kei	4. 巻 56
2. 論文標題 Inherited chromosomally integrated HHV-6 possibly modulates human gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virus Genes	6. 最初と最後の頁 386 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11262-020-01745-5	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 Aso Hirofumi, Nagaoka Shumpei, Kawakami Eiryu, Ito Jumpei, Islam Saiful, Tan Benjy Jek Yang, Nakaoka Shinji, Ashizaki Koichi, Shiroguchi Katsuyuki, Suzuki Yutaka, Satou Yorifumi, Koyanagi Yoshio, Sato Kei	4. 巻 32
2. 論文標題 Multiomics Investigation Revealing the Characteristics of HIV-1-Infected Cells In?Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107887 ~ 107887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107887	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 Shibazaki Misato, Kato Akihisa, Takeshima Kosuke, Ito Jumpei, Suganami Mai, Koyanagi Naoto, Maruzuru Yuhei, Sato Kei, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 94
2. 論文標題 Phosphoregulation of a Conserved Herpesvirus Tegument Protein by a Virally Encoded Protein Kinase in Viral Pathogenicity and Potential Linkage between Its Evolution and Viral Phylogeny	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01055-20	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 Liu Xiaoxi, Kosugi Shunichi, Koide Rie, Kawamura Yoshiki, Ito Jumpei, Miura Hiroki, Matoba Nana, Matsuzaki Motomichi, Fujita Masashi, Kamada Anselmo Jiro, Nakagawa Hidewaki, Tamiya Gen, Matsuda Koichi, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Aswad Amr, Sato Kei, ..., Parrish Nicholas F., Kamatani Yoichiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Endogenization and excision of human herpesvirus 6 in human genomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008915	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 Nakano Yusuke, Yamamoto Keisuke, Ueda Mahoko Takahashi, Soper Andrew, Konno Yoriyuki, Kimura Izumi, Uriu Keiya, Kumata Ryuichi, Aso Hirofumi, Misawa Naoko, Nagaoka Shumpei, Shimizu Soma, Mitsumune Keito, Kosugi Yusuke, Juarez-Fernandez Guillermo, Ito Jumpei, ..., Koyanagi Yoshio, Harris Reuben S., Sato Kei	4. 巻 16
2. 論文標題 A role for gorilla APOBEC3G in shaping lentivirus evolution including transmission to humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1008812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008812	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 Ito Jumpei, Kimura Izumi, Soper Andrew, Coudray Alexandre, Koyanagi Yoshio, Nakaoka Hirofumi, Inoue Ituro, Turelli Priscilla, Trono Didier, Sato Kei	4. 巻 6
2. 論文標題 Endogenous retroviruses drive KRAB zinc-finger protein family expression for tumor suppression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabc3020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc3020	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 Abe T, Ikeda T, Tokuda Y, Ito J, Suzuki Y, Narahara C, Iriyama H, Sato K	4. 巻 114
2. 論文標題 A patient infected with SARS-CoV-2 over 100 days	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 QJM: An International Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 47 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/qjmed/hcaa296	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 Hwang Young Sun, Suzuki Shinnosuke, Seita Yasunari, Ito Jumpei, Sakata Yuka, Aso Hirofumi, Sato Kei, Hermann Brian P., Sasaki Kotaro	4. 巻 11
2. 論文標題 Reconstitution of prospermatogonial specification in vitro from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19350-3	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 Kojima Shohei, Yoshikawa Kohei, Ito Jumpei, Nakagawa So, Parrish Nicholas F., Horie Masayuki, Kawano Shuichi, Tomonaga Keizo	4. 巻 118
2. 論文標題 Virus-like insertions with sequence signatures similar to those of endogenous nonretroviral RNA viruses in the human genome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2010758118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010758118	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 Uriu Keiya, Kosugi Yusuke, Ito Jumpei, Sato Kei	4. 巻 13
2. 論文標題 The Battle between Retroviruses and APOBEC3 Genes: Its Past and Present	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 124 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13010124	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 Ito Jumpei, Seita Yasunari, Kojima Shohei, Parrish Nicholas F., Sasaki Kotaro, Sato Kei	4. 巻 18
2. 論文標題 A hominoid-specific endogenous retrovirus may have rewired the gene regulatory network shared between primordial germ cells and naive pluripotent cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009846	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 伊東潤平、佐藤佳
2. 発表標題 トランスポゾンと多重遺伝子ファミリーの進化生態学
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jumpei Ito, Kei Sato
2. 発表標題 Coevolutionary dynamics of multigene families and transposable elements in vertebrates.
3. 学会等名 5th Uppsala Transposon Symposium（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊東潤平、佐藤佳
2. 発表標題 多重遺伝子ファミリーとトランスポゾンの進化生態学
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊東潤平
2. 発表標題 内在性レトロウイルスと抗レトロウイルス遺伝子ファミリー間に起こった進化的軍拡競争の描出
3. 学会等名 第92回日本遺伝学会，紙面開催（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東潤平
2. 発表標題 内在性レトロウイルスの駆動する生命現象と生物進化
3. 学会等名 山口大学 微生物研究推進体 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東潤平
2. 発表標題 データ駆動科学で乗り出すウイルス研究の新天地
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会・第9回生命医薬情報学連合大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東潤平
2. 発表標題 公的シーケンスデータ解析のウイルス研究への応用可能性
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東潤平
2. 発表標題 腫瘍の遺伝子発現制御ネットワークを司る「ウイルス由来ジャンクDNA」の同定
3. 学会等名 ウイルス学若手研究集会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jumpei Ito, Izumi Kimura, Kei Sato
2. 発表標題 Endogenous retroviruses drive KRAB zinc-finger protein family expression for tumor suppression.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Transposable Elements (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------