

機関番号：30110

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2010

課題番号：20590409

研究課題名 (和文) 言語関連転写遺伝子の脳内標的遺伝子の同定

研究課題名 (英文) Identification of target genes for the language-related FOXP2 transcription factor

研究代表者

及川 恒之 (Oikawa Tsuneyuki)

北海道医療大学・心理科学部・教授

研究者番号：80150241

研究成果の概要 (和文)：

FOXP2 遺伝子は言語関連遺伝子として報告され、その突然変異はヒトでは特異的言語障害を起こすことが知られている転写因子で、ヒトとチンパンジーとでは2つのアミノ酸の違いしかない。このアミノ酸の2つの違いがヒトで言語が発達した理由の一つとも推測されるが、この点を検索した研究は殆どない。そこで、本研究では、ヒト FOXP2 とチンパンジー FOXP2 の標的遺伝子の違いを検討するために、ヒトとチンパンジーの FOXP2 発現ベクターを作成し、別々に細胞内にトランスフェクトさせ、遺伝子導入細胞における全遺伝子の発現変化を検索した。解析する細胞の挿入染色体部位・発現時期などを厳密にそろえるために、フリップインリコンビナーゼ法および Tet ON OFF システムを用いた。テトラサイクリン添加による外部 FOXP2 遺伝子発現誘導の有無下で 293 細胞の全 RNA サンプルを抽出し、全 RNA の発現の増減をマイクロアレイ法で検出した。その結果、ヒト FOXP2 を発現することで有意差を持って変化した遺伝子数は 1,671 個で、そのうち促進された遺伝子が 641 個、抑制された遺伝子が 1,030 個であった。チンパンジー FOXP2 を発現することで有意差を持って変化した遺伝子数は 1,562 個で、そのうち促進された遺伝子が 794 個、抑制された遺伝子が 768 個であった。ヒトの FOXP2 とチンパンジーの FOXP2 を比較すると、2,836 個が有意に変化し、1,433 個が促進、1,403 個が抑制されていた。その中にはヒトとチンパンジーで同一に変化する遺伝子、異なる遺伝子があり、ヒトとチンパンジーで標的遺伝子に大きな違いがあることが分かった。また、われわれのデータと、以前報告された国外の結果と比較し、現在、論文投稿中なので遺伝子名は伏せるが、FOXP2 転写因子により有意に変動した遺伝子として 7 種類の遺伝子を同定できた。これらの遺伝子は、3つの実験系で陽性となった遺伝子であり、確実に FOXP2 転写遺伝子の標的遺伝子と思われるが、いずれの遺伝子も今のところ神経発達や言語発達に関連する解析は行われていない遺伝子であり、個々の遺伝子をさらに詳細に解析していく必要があるだろう。いずれにしても、このような言語関連遺伝子の単離・同定は、ヒトの言語における脳内機能を明瞭にするばかりでなく、言語障害の遺伝子診断に将来結びつく可能性をもつと思われる。

研究成果の概要 (英文)：

Recent findings of the *FOXP2* gene provide a new research field combined linguistic studies and molecular genetics. Mutations of the *FOXP2* gene, a FOX family transcription factor, have been reported in families of specific language impairment in human. Two amino acid changes occurred in the *FOXP2* genes during evolution from primate lineages to human being. We tried to identify the target genes of the human and chimpanzee *FOXP2* with microarray techniques. We adapted the flip-in recombinase and Tet ON/OFF systems to minimize transfection artifacts. Significant expression changes were found in 1,671 genes, in which 641 genes were up-regulated and 1,030 genes were down-regulated comparing with the expression profiles of human Tet ON and Tet OFF conditions. Significant expression changes were found in 1,562 genes, in which 794 genes were up-regulated and 768 genes were down-regulated, comparing with the expression profiles of chimpanzee Tet ON and Tet OFF conditions. Furthermore, significant expression changes were found in 2,836 genes, 1,433 genes were up-regulated and 1,403 genes were

down regulated, comparing with the expression profiles of human Tet ON and chimpanzee Tet ON conditions. Our results showed some target genes are common but some are different between the human and chimpanzee FOXP2 transcription factors. Comparing of our data in Tet ON/OFF system with previous data obtained from a microassay analysis and a ChIP-on-chip analysis, it is suggested that seven genes (genes names are not shown till acceptance of our paper) are clearly targets of the human FOXP2 genes. More detail analyses of these affected genes could contribute elucidation for the mechanism of human brain development for language acquisition and genetic diagnosis of human language disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	4,700,000	1,410,000	6,110,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景
  - ・ FOXP2 転写因子の異常が特異的言語障害と結びついている。
  - ・ ヒトとチンパンジーでは進化の短い間に FOXP2 に 2 つの突然変異が起こっている。

2. 研究の目的
  - ・ ヒトとチンパンジーの FOXP2 の標的遺伝子の違いを見出す。

3. 研究の方法
  - ・ PCR 法、トランスフェクション法、Tet ON/OFF 法、Fip-in recombinase 法、RT-PCR 法、Western 法、マイクロアレイ解析

4. 研究成果
  - ・ 研究成果の概要参照

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Sosonkina N, Nakashima M, Ohta T, Niikawa N, Starenki D. Down-regulation of ABCC11 protein (MRP8) in human breast cancer. *Exp Oncol.*

2011 Mar;33(1):42-6.

- ② The Super Science High School (SSH) Consortium (S Sakai, K Imai, T Ogawa, H Iwaoka, M Ishii, S Komori, T Yoshida, H Jumonji, K Iizumi, H Ohshima, T Maeda, A Kanno, K Takahashi, H Kubota, Y Inoue, Y Takahashi, H Onoda, R Uchiyama, M Matsuda, T Akazawa, N Kawamura, T Odagiri, Y Watanabe, Y Matsumoto, S Shinoda, M Terada, M Matsuoka, C Ueno, E Ozaki, S Takaya, T Takeyama, T Hujita, K Kawakatsu, J Takemura, H Maekawa, T Doei, S Ihara, Y Sakaguchi, Y Hirota, A Shindo, H Araki, J Miura, T Morita, T Fujiwara, H Akiyama, S Itome, Y Tanaka, K Nakagawa, S Okamoto, S Yamamoto, T Aoyagi, T Noda, Inoue, I Hirota, K Tanaka, T Nagashima, I Koga, K Watanabe, H Kusadome, H Otsuka, T Takayama, H Miwa, A Hamakawa, K China, N Niikawa, T Ohta, D Starenki, K Umehara, K Yamada, Y Shimada, H Nagasawa, T Minato, T Ogino, K Yoshiura, N Miwa, M Nomura, H Kuniba, Y Noguchi, S Ono, M Tsuda, M Nakashima, T Kikuchi, D Satoh, T Kishino, S Kondo, A Kinoshita): Japanese map of the earwax gene

frequency: a nation-wide collaborative study by Super Science High School (SSH) Consortium. *J Hum Genet* 54: 499-503, 2009.

- ③ Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami Y, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, Yoshiura K, Niikawa N, Kishino T: Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse *Snurf/Snrpn* gene. *Gene* 432: 97-101, 2009.
- ④ Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat. Genet.* 2010 Sep;42(9): 790-793.
- ⑤ 太田 亨、新川詔夫 DNAメチル化と遺伝子発現制御のしくみを探る *Biophilia* 2009 5(3)11-15

[学会発表] (計 8 件)

- ① DNA array-based copy number analysis in chorionic villus samples (CVS) of spontaneous abortions with normal karyotypes. Yamada T, Ohra T, Hosoki K, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Yoshiura K, Minakami H, Niikawa N. The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, October 20-27, 2009
- ② 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 *ABCC11* の  $\Delta 27$  アリルの新たな見解. 松田律史, 山田愛子, 小野佑輔, 堀 佑輔, スタレンキディミトロ, ソソンキナ ナディア, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010 年 12 月 7 日 (火) ~10 日 (金), 神戸ポートアイランド, 神戸.
- ③ ホールエクソンキャプチャーによる歌舞伎メーキャップ症候群の解析. 要 匡, 塚原正俊, 柳 久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野 隆, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 2010 年 12 月 7 日 (火) ~10 日 (金), 神戸ポートアイランド, 神戸.
- ④ Discovery of a gene for Kabuki syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype

relationship in 110 cases. M.J. Bamshad, M.C. Hannibal, K.J. Buckingham, A.E. Beck, S.B. Ng, M. McMillin, H. Gildersleeve, A.W. Bigham, H.K. Tabor, K. Yoshiura, T. Matsumoto, N. Matsumoto, H. Tonoki, K. Naritomi, T. Kaname, T. Nagai, H. Ohashi, K. Kurosawa, J. Hou, T. Ohta, C.A. Morris, J.E. Ming, T.H. Shikh, S. Banka, G. Black, J. Clayton-Smith, E.H. Zackai, D. Donnai, N. Niikawa, D.A. Nickerson, J. Shendure. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010 年 10 月 27 日 (水) ?30 日 (土), 大宮ソニックシティー, 大宮

- ⑤ 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 *ABCC11* の  $\Delta 27$  アリル頻度. 山田愛子, 堀 佑輔, 小野佑輔, 松田律史, スタレンキディマ, ソソンキナ ナディア, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 太田 亨. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010 年 10 月 27 日 (水) ?30 日 (土), 大宮ソニックシティー, 大宮
- ⑥ 歌舞伎メーキャップ症候群のエクソーム解析. 要 匡, 塚原正俊, 柳 久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野 隆, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010 年 10 月 27 日 (水) ?30 日 (土), 大宮ソニックシティー, 大宮
- ⑦ *ABCC11* expression and 538G/A polymorphism in human breast cancer. Sosonkina Nadiya, Starenki Dmytro, 太田 亨, 吉浦孝一郎, 新川詔夫. 第 55 回日本人類遺伝学会 2010 年 10 月 27 日 (水) ?30 日 (土), 大宮ソニックシティー, 大宮
- ⑧ Frequency of 27-bp deletion mutation, another earwax determinant, in *ABCC11* among the Japanese population. A. Yamada, Y. Hori, Y. Ono, N. Matsuda, D. Starenki, N. Sosonkina, K. Yoshiura, T. Ohta, N. Niikawa. The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting, Washington D.C., Baltimore, November 2-6, 2010

⑨  
[図書] (計 0 件)  
[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

及川 恒之 (OIKAWA TSUNEYUKI)

北海道医療大学・心理学・教授

研究者番号：80150241

### (2) 研究分担者

太田 亨 (OHTA TOHRU)

北海道医療大学・個体差健康科学研究所・准教授

研究者番号：10223835

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：