

## ダウン症候群原因遺伝子の同定とその発症機構のゲノム科学的研究

●服部正平<sup>1), 2)</sup> ◆豊田敦<sup>1)</sup>

1) 理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター 2) 北里大学北里生命科学研究所

### 〈研究の目的と進め方〉

我々はヒト21番染色体上に位置する成長障害、先天性心臓病などの多彩な症状を示すダウン症候群の原因解明を目指して研究を行っている。ダウン症は21番染色体のトリソミーが原因で発症する先天性疾病であり、早期診断や治療法の確立が望まれている。既に我々は21番染色体完全解読過程において、約1.5Mbのダウン症必須領域(DSCR)の塩基配列を世界に先駆けて決定し、本領域から新たに4個の遺伝子を同定した。しかしながら、本領域に存在する全ての遺伝子を同定したかどうかは明らかではない。そこで「ゲノム中の機能的に重要な領域は進化的に保存されている」という原理に基づいて、他生物ゲノムと比較構造解析を行うことが、本領域に存在する全遺伝子を同定するために有効な手段であると考えた。保存された領域を抽出することにより、遺伝子(エクソン)領域の他に遺伝子発現制御領域なども同定可能となる。本研究では同定される新規遺伝子および制御領域についてもその機能解析を進めるとともに、これら遺伝子を持ったモデルマウスを構築する。以上のステップによって得られる遺伝子、機能配列および多型情報からダウン症原因遺伝子の同定および発症機序の解明を行う。

### 〈研究開始時の研究計画〉

我々はヒト21番染色体DSCRとシンテニーな領域をカバーする約1.35Mbのマウスゲノム配列を決定し、ヒトとマウス配列の詳細なゲノム比較解析を行う。高度に保存された領域を抽出するとともに新規遺伝子(エクソン)候補としてその存在の証明に全力を注ぐ。この場合、各転写物の発現量の少なさなどからその存在の証明が困難なものも含まれると考えられる。また、DSCRの各遺伝子を持つモデルマウス構築するための準備およびチンパンジーゲノムのシークエンス解析も行う計画である。

### 〈研究期間の成果〉

1. 決定したマウス配列から10個の既知遺伝子を同定し、これらの遺伝子の位置およびその転写方向はヒトとマウスにおいて高度に保存されていた。しかしながら4個の遺伝子(新たに単離した遺伝子2個を含む)については、マウスゲノム配列と相同な領域が見られず、種特異的な遺伝子の可能性が示唆された。
2. ヒト・マウス比較ゲノム解析から、既知エクソン以外に144カ所(塩基レベルで80%以上の相同性かつ100bp以上)の保存された領域が認められ、新たな遺伝子(エクソン)の存在が示唆された。
3. 本領域から2個の新規遺伝子を単離・同定した。
4. 本領域に存在する各遺伝子を含むヒトBACクローンをマウスに導入する系を確立した。
5. 本領域に対応するチンパンジーゲノム領域をカバーするBACコンティグを作製した(その後、本領域を含むチンパンジー22番染色体のゲノム配列を決定した)。

### 〈国内外での成果の位置づけ〉

DSCRの重要性は世界的に知られており、本領域に存在する遺伝子の探索と機能解析の競争は非常に激しい。その中でいち早くマウスゲノムを使った本研究はさらなる遺伝子(エクソン)や制御領域の候補を抽出することができ、他を一歩リードしていると思われる。

### 〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

DSCR領域に含まれるヒトBACクローンを導入した複数のモデルマウスを効率良く作成できた。この作製した系は、導入遺伝子の行動や記憶などの高次脳機能を正確に検定する上で有意義であるが、いずれも明らかな表現型は現在のところ認められていない。今後導入BACクローンに座位する遺伝子の発現の有無を調べる必要がある。また、ヒト遺伝子がマウスにおいて機能的でない可能性も考えられる。

### 〈今後の課題〉

さらなる新規遺伝子および制御領域の探索(詳細な比較ゲノム解析の継続)  
本研究で同定された新規遺伝子および制御領域についての機能解析  
長大な配列間の比較ゲノム解析を支援するプログラムの開発

### 〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. Osada T, Toyoda A, Moisyadi S, Akutsu H, Hattori M, Sakaki Y, Yanagimachi R. Production of inbred and hybrid transgenic mice carrying large (> 200 kb) foreign DNA fragments by intracytoplasmic sperm injection. *Mol Reprod Dev.* 2005, 72, 329-335.
2. Toyoda A, Noguchi H, Taylor TD, Ito T, Pletcher MT, Sakaki Y, Reeves RH, Hattori M. Comparative Genomic Sequence Analysis of the Human Chromosome 21 Down Syndrome Critical Region. *Genome Research* 2002, 12, 1323-1332.
3. Takamatsu K, Maekawa K, Togashi T, Choi DK, Suzuki Y, Taylor TD, Toyoda A, Sugano S, Fujiyama A, Hattori M, Sakaki Y, Takeda T. Identification of two novel primate-specific genes in the DSCR. *DNA Research* 2002, 9, 89-97.
4. Watanabe H, Fujiyama A, Hattori M, Taylor TD, Toyoda A, Kuroki Y, Noguchi H, BenKahla A, Lehrach H, Sudbrak R, Kube M, Taenzer S, Galgoczy P, Platzer M, Scharfe M, Nordsiek G, Blocker H, Hellmann I, Khaitovich P, Paabo S, Reinhardt R, Zheng HJ, Zhang XL, Zhu GF, Wang BF, Fu G, Ren SX, Zhao GP, Chen Z, Lee YS, Cheong JE, Choi SH, Wu KM, Liu TT, Hsiao KJ, Tsai SF, Kim CG, Oota S, Kitano T, Kohara Y, Saitou N, Park HS, Wang SY, Yaspo ML, and Sakaki Y. DNA sequence and comparative analysis of chimpanzee chromosome 22. *Nature* 2004, 429, 382-388.