

報道機関 各位

## ヒト iPS 細胞で「動く遺伝子」を制御する新機構を提唱 ～Yamanaka 転写因子群が LINE-1 発現を抑制する可能性を示唆～

### 【本研究のポイント】

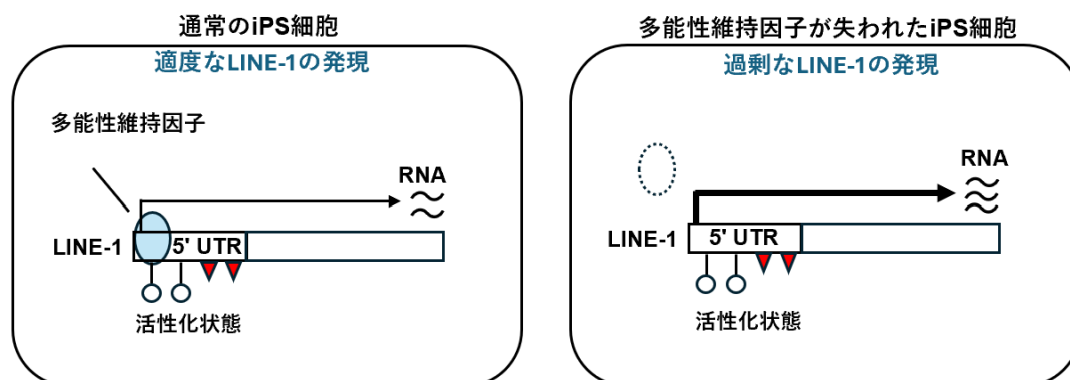
- ・ヒト iPS 細胞<sup>注1)</sup>において、多能性維持を行う転写因子<sup>注2)</sup> POU5F1(OCT4)、SOX2、NANO などが若い LINE-1<sup>注3)</sup> 配列へ結合することを発見した。
- ・POU5F1などをロックダウンするとLINE-1発現が上昇し、多能性維持転写因子がLINE-1転写を抑制的に制御している可能性が示された。
- ・それぞれの細胞の発生プログラムに従ってエピジェネティックに活性化したLINE-1の発現量が、その細胞で重要な働きを行う転写因子群によって適切な範囲に維持されているという、LINE-1と宿主細胞の新たな制御関係が示唆された。

### 【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の鈴木 輝 博士後期課程学生、一柳 健司 教授の研究グループは、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) において、POU5F1(OCT4)などの多能性維持に重要な転写因子がゲノム中のレトロトランスポゾン「LINE-1 (L1)」の発現を抑制している可能性を明らかにしました。

LINE-1はヒトゲノムの約17%を占める転写因子であり、成体で過剰に活性化するとゲノム不安定化、神経疾患、老化などに関与することが知られています。一方で、初期発生期に活発に転写されますが、その発現がどのように適切に制御されているのかは十分に理解されていませんでした。本研究では、多能性維持因子であり、Yamanaka 因子としても知られる POU5F1(OCT4)、SOX2、NANOG などの転写因子が進化的に若い LINE-1 サブファミリーの 5' UTR 領域<sup>注4)</sup>に結合していることを発見しました。さらに、これらの転写因子の量をロックダウンによって減少させると LINE-1 発現が上昇しました。すなわち、これらの転写因子が LINE-1 転写を抑制している可能性が示されました。

本成果は、多能性幹細胞におけるゲノム安定性維持機構の理解を深めるとともに、初期発生や神経疾患、老化に関与する LINE-1 制御機構の解明につながることを期待されます。本研究成果は、2026年5月6日に学術誌 Genes to cells に掲載されました。



## 【研究背景と内容】

ヒトゲノムの約 17%は、LINE-1 (L1) と呼ばれるレトロトランスポゾン配列によって占められています。LINE-1 は自身をコピーしてゲノム内へ挿入する能力を持つ「動く DNA 配列」であり、その過剰な活性化はゲノム不安定化や遺伝子発現異常を引き起こし、神経疾患、炎症、老化などとの関連が報告されています。そのため、通常の体細胞では DNA メチル化やヒストン修飾などのエピゲノム機構によって厳密に抑制されています。

一方で、iPS 細胞や ES 細胞などの多能性幹細胞では、一部の若い LINE-1 サブファミリーが活発に転写されることが知られています。特にヒト特異的あるいは類人猿特異的な若い LINE-1 は、クロマチンが開いた状態を示し、高い転写活性を持っています。しかし、多能性幹細胞において LINE-1 発現がどのように制御されているのか、その詳細な分子機構は十分に明らかになっていませんでした。

本研究では、ヒト iPS 細胞の mRNA-seq<sup>注5)</sup>、ChIP-seq<sup>注6)</sup>、ATAC-seq<sup>注7)</sup> データを用いて、多能性維持転写因子と LINE-1 との関係を網羅的に解析しました。その結果、POU5F1 (OCT4)、SOX2、NANOG、KLF4、MYC などの多能性維持転写因子が、若い LINE-1 サブファミリー (L1HS、L1PA2、L1PA3) の 5' UTR 領域へ結合していることが分かりました。これらの領域では、ATAC-seq シグナルや H3K4me3 などのシグナルが高く、転写活性化に適したオープンクロマチン状態が形成されていました。さらに、POU5F1 をノックダウンした iPS 細胞では、L1HS、L1PA2、L1PA3 の発現量が有意に増加していました。また、SOX2 および NANOG をノックダウンした場合にも同様に LINE-1 発現の増加が確認されました。これらの結果から、多能性維持転写因子は初期発生過程で転写活性化状態になる若い LINE-1 に結合することが分かりましたが、これらは LINE-1 の転写の活性化に働くのではなく、むしろ転写が過剰にならないよう抑制している可能性が示されました。さらに、LINE-1 配列中にはこれら転写因子の結合モチーフが進化的に保存されていることも明らかとなり、LINE-1 と多能性転写ネットワークが共進化してきた可能性が示唆されました。

## 【成果の意義】

近年、LINE-1 は単なる「ゲノムの寄生配列」ではなく、初期発生、幹細胞機能、神経発生などに関与する重要な因子であることが明らかになってきています。一方で、

LINE-1 の過剰な活性化はゲノム不安定化を引き起こすため、その発現量は厳密に制御される必要があります。

本研究は、多能性維持に必須な転写因子である POU5F1 や SOX2、NANOG が、LINE-1 を単純に活性化するのではなく、むしろ過剰な転写を抑制する役割を持つ可能性を示しました。これまでも、神経幹細胞マーカーである SOX2 は神経幹細胞において、また、がん関連転写因子である MYC はがん細胞において、LINE-1 発現の抑制に関与することが報告されていました。

本研究結果をこれらの知見と合わせて考えると、「ある細胞状態で活性化している転写因子が、同時に活性化している LINE-1 へ結合し、その発現量を適切な範囲に維持する」という、新たな LINE-1 制御モデルが示唆されます。

すなわち、LINE-1 は単純に抑え込まれるべき配列ではなく、細胞状態に応じて一定レベルで発現しつつ、その過剰な活性化のみが制御されている可能性があります。本研究は、幹細胞における転写ネットワークとレトロトランスポゾン制御との新たな関係性を示す成果といえます。

本研究は、名古屋大学メイクニュースタンダードプログラム、日本学術振興会特別研究員制度、文部科学省学術変革領域 A「機動性 DNA エlementと宿主がおりなす生物多様性創出」および挑戦的研究（萌芽）の支援のもとで行われたものです。

## 【用語説明】

### 注 1) iPS 細胞:

分化した体細胞に Yamanaka 因子を強制的に発現させることで、未分化な状態に変化させた細胞のこと。

### 注 2) 転写因子:

DNA へ結合し、遺伝子の発現量を調節するタンパク質。

### 注 3) LINE-1 (L1) :

Long Interspersed Nuclear Element-1。レトロトランスポゾン的一种で、RNA を介して自身をコピーし、ゲノム中の別の場所へ挿入される DNA 配列。逆転写酵素や DNA 切断酵素をコードしており、過剰に活性化するとゲノム不安定化を引き起こすことがある。

### 注 4) 5' UTR 領域:

遺伝子や LINE-1 において、転写はされているがタンパク質には翻訳されない領域のうち、上流側の塩基配列のこと。LINE-1 の場合、この DNA 領域に転写制御に重要な塩基配列が含まれている。

### 注 5) mRNA-seq:

細胞内で発現している RNA を網羅的に解析する手法。どの遺伝子や LINE-1 が、どの程度発現しているかを調べることができる。

### 注 6) ChIP-seq:

転写因子やヒストン修飾が結合している DNA 領域を網羅的に解析する手法。本研究では POU5F1 などの転写因子が LINE-1 へ結合している領域の同定や、転写活性化に適したヒストンの化学修飾である H3K4me3 状態の同定に使用した。

## 注 7)ATAC-seq:

真核生物では DNA はヒストンなどのタンパク質と結合し、クロマチンとして存在する。クロマチンはやや凝縮していることが多く、転写因子等が結合しにくい状態にあるが、緩んでいると転写因子が結合しやすくなり、遺伝子発現が起こりやすい。このようなクロマチン構造が緩んだ領域（オープンクロマチン）を解析する手法。

## 【論文情報】

雑誌名: Genes to Cells

論文タイトル: POU5F1/OCT4 Attenuates Human LINE - 1 Expression Levels in Induced Pluripotent Stem Cells

著者: Hikaru Suzuki and Kenji Ichiyanagi

DOI: 10.1111/gtc.70120

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gtc.70120>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。  
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。  
東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

