



配布先:文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2026年7月13日

報道機関 各位

「動く DNA」の遺伝子発現調節スイッチ機能を発見 ～リポ多糖投与の解析から機序解明、ヒトの細菌感染反応の理解へ～

【本研究のポイント】

- ・バクテリアの細胞壁成分であるリポ多糖(LPS)^{注 1)}をヒトの免疫細胞(単球^{注 2)})に与えると、遺伝子をオンにするスイッチ(エンハンサー^{注 3)})が活性化するが、その時に Alu ^{注 4)}と呼ばれるレトロトランスポゾン^{注 5)}が関わることを発見した。
- ・Alu はヒトゲノムに約 120 万コピーあるが、その共通配列の中に MEF2 と呼ばれる転写因子の結合配列が含まれており、進化の過程で Alu がヒトゲノム内に MEF2 結合部位を増やしてきたことが分かった。
- ・Alu を含むエンハンサーが制御している遺伝子群を調べると、LPS 投与直後は急性の炎症応答^{注 6)}に関わる遺伝子群が含まれ、1 日後には免疫寛容^{注 7)}などに関わる遺伝子が多く含まれており、Alu がヒトの LPS 刺激応答に深く関わっていることが明らかになった。

【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の潘 永昊(パン ヨンハオ) 博士後期課程学生、一柳 健司 教授の研究グループは、ヒトの単球にリポ多糖(LPS)を与えた後のエピゲノム変化を解析し、LPS 応答に伴う遺伝子発現制御にレトロトランスポゾン Alu が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

マウスに比べて Alu は霊長類に特異的なレトロトランスポゾンであり、ヒトゲノムの約 11%を占め、合計で約 120 万コピーが散在しています。近年、これらの配列が遺伝子発現制御やクロマチン高次構造に関わることが分かりつつありますが、免疫応答における役割については明らかになっていませんでした。本研究では、ヒト単球にバクテリアの LPS を投与した 1 時間後および 24 時間後のエピゲノム状態を解析した公共データを再解析し、多くの Alu 配列がエンハンサーの活性化に関わっていることを明らかにしました。そのメカニズムを探っていくと Alu 配列には LPS 応答に関わる転写因子である MEF2 の結合配列が含まれることが分かりました。転移によって Alu が増幅するたびに MEF2 結合配列も増え、そのようにゲノムにばら撒かれた配列がうまく宿主に利用されてきたというヒト進化の過程が見えてきました。一方、マウスの細胞を LPS 処理した実験では、同型のレトロトランスポゾン(B1 や B2)による遺伝子発現の活性化は限定的でした。

本成果は、ヒトの免疫応答における遺伝子発現制御機構の成り立ちについて、レトロトランスポゾンによるエピゲノム応答という新たな視点をもたらし、さらに、なぜヒトがマウスよりも LPS に敏感であるかを理解する一助になると期待されます。本研究成果は、2026 年 7 月 10 日に国際学術「Epigenetics and Chromatin」に早期オンライン版として公開されました。

【研究背景と内容】

ヒトゲノムの約 11%は、Alu 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。Alu 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すので、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、これら Alu 配列の中にはエンハンサーとして近傍遺伝子の発現制御に関わるものがあることが知られていました。

哺乳類個体にバクテリアが感染すると、単球やマクロファージなどの免疫系の細胞がバクテリアのリポ多糖を感知し、免疫防御機構として炎症反応を引き起こし、後に免疫寛容過程に入っていきます。この時に、さまざまな遺伝子のスイッチがオンになったり、オフになったりします。この時にスイッチオンに関わるのがエンハンサーと呼ばれる配列で、標的遺伝子からやや離れたところに位置しています。エンハンサーは活性型のエピジェネティックなヒストン修飾を持つことで活性化しますので、エピゲノムの解析をすることにより、ゲノムのどの領域がエンハンサーとして働いているのかが分かります。

ヒトの単球を LPS で処理した細胞のエピゲノムデータを解析したところ、LPS 刺激によって、時間に応じていくつものエンハンサーが活性化していくことが確認されました。そして、興味深いことに、そのような LPS 誘導型エンハンサーの多くに Alu 配列が含まれていました。塩基配列を丁寧に解析したところ、Alu のコンセンサス配列には LPS 応答に関わる転写因子 MEF2 の結合配列が含まれていました。したがって、LPS 処理によって MEF2 が活性化して Alu 配列に結合し、周辺のクロマチンを活性型のヒストン修飾状態に変化させ、それによって近傍の遺伝子のプロモーターが活性化されて転写が促進されていると考えられます。経時的にエンハンサーの活性状態が変化していく中で、それらのエンハンサーが活性化する遺伝子を調べていくと、最初は急性免疫応答遺伝子群が、時間が経つにつれ免疫寛容遺伝子群が多くなる傾向にあり、このような LPS 刺激に対する「統括された遺伝子発現変化プログラム」にレトロトランスポゾンが大きく関与していることを明らかにしました。一方で、マウスのマクロファージでも同様の実験を行ったエピゲノムデータを再解析したところ、マウスでもエンハンサーのエピゲノム状態の変化は見られましたが、同型のレトロトランスポゾンである B1 や B2 の寄与は限定的でした。Alu は霊長類に特異的で、B1 や B2 は齧歯(げっし)類に特異的なレトロトランスポゾンであり、それぞれ独立にコピーを増やしており、ゲノム内での挿入箇所も異なります。したがって、このようなレトロトランスポゾンの配列や挿入箇所の違いによって、表現型の種間差が生まれている可能性が示唆されました。

【成果の意義】

近年、レトロトランスポゾンはジャンク配列ではなく、初期発生、幹細胞機能、神経発生、がん、神経疾患、免疫応答などに関与することが明らかになってきています。本研究では、ヒトの LPS 応答が鋭敏であることに対し、霊長類に特異的なレトロトランスポゾンがどのように関わっているのかを調べたところ、LPS 刺激によって活性化されるエンハンサーに多くの Alu 配列が含まれることが分かり、レトロトランスポゾンの新たな機能を見出すことができました。特に Alu 配列の中に MEF2 結合配列が含まれているという発見は

ゲノムの進化においても重要な知見です。

ヒトとマウスを直接比較することには慎重になる必要はありますが、マウスの免疫細胞では種特有のレトロトランスポゾンが LPS 刺激に応答するエンハンサーの活性化に関わっていなかったため、ヒトの LPS 応答の強さ、速さはヒト特異的あるいは霊長類特異的なレトロトランスポゾンのバースト(大規模な増殖)が引き金であったかもしれません。このような示唆は現存するヒトの免疫応答の遺伝子発現制御システムの理解だけでなく、そのようなシステムが進化の過程でどのように形成されてきたかを理解する糸口になる可能性があります。

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および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」の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)リポ多糖(LPS):

脂質と多糖からなる化合物で、グラム陰性菌の外膜に存在し、宿主の免疫細胞は受容体を介して、感染を認識し、免疫応答を開始する。

注 2)単球:

白血球の一種でマクロファージや樹状細胞などの免疫細胞に分化する能力を持つ。

注 3)エンハンサー:

特定の遺伝子の発現をゲノムの離れた場所から活性化する能力を持つ配列。活性化、不活性化は転写因子の結合・解離に加え、ヒストンの化学修飾などのエピジェネティックな制御を受けている。

注 4)Alu:

霊長類に特異的なレトロトランスポゾン的一种。SINE と呼ばれるグループに属する。ヒトゲノムには約 120 万コピーが散在している。遺伝子が多いゲノム領域に多く、遺伝子発現制御との関連が注目されている。

注 5)レトロトランスポゾン:

転移性の塩基配列の一種。一度、転写によって DNA 配列が RNA 配列にコピーされ、それが逆転写によって DNA 配列となって、ゲノムの別の場所に挿入されて増殖する。ヒトゲノムには総計 400 万コピーを超え、Alu はその代表的な例である。

注 6)炎症応答:

生体が微生物感染や外傷などの刺激を受けた時に起こる反応で、マクロファージ、樹状細胞などの免疫細胞によって行われる。LPS などを受容することで一連の反応カスケードが開始し、多くの遺伝子発現変化を伴う。

注 7)免疫寛容:

免疫反応が続くことで、逆に特定の異物への免疫が起きにくくなること。過剰な炎症を防ぐ効果も持つ。

【論文情報】

雑誌名: Epigenetics and Chromatin

論文タイトル: Human Alu loci gain enhancer-type epigenetic modifications in monocytes during response to bacterial LPS

著者: Yonghao Pan and Kenji Ichiyanagi

DOI: 10.1186/s13072-026-00686-x

URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13072-026-00686-x>



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/>

