

**【目的】**全能性とは、あるひとつの細胞がいかなる細胞種へも分化でき、自律的に個体を形成できる能力であり、哺乳動物においては、受精卵のみが全能性を発揮できる唯一の細胞である。興味深いことに、生物進化の過程で宿主ゲノムに感染し組み込まれた内在性レトロウイルス（Endogenous Retroviruses : ERVs）の一種である MERVL が、全能性期特異的に一過的に発現する。本研究では、ゲノム中に散在する ERVs を含む転移因子を高効率に標的とする多コピー遺伝子解析技術を開発し、全能性期および再分化プロセスにおける MERVL の機能的役割を明らかにすることを目的とした。

**【方法】**MERVL をターゲティングするアンチセンスオリゴ核酸（ASOs）ならびに siRNA を *in silico* ならびに *in vitro* システムを用いて同定し、最もノックダウン（KD）効率の高い各オリゴ核酸をマウス受精卵へ顕微注入することで MERVL 欠損胚を作製した。MERVL 依存的な全能性制御ならびに個体発生制御機構を明らかにするため、MERVL-KD 胚におけるトランスクリプトームおよびエピゲノム解析を実施した。

**【結果】**ASOs による MERVL-KD 胚では、初期発生過程において細胞分化やゲノム安定性の維持に異常が観られ、胚盤胞期より以前に胚性致死を呈することが明らかになった。さらに RNA-seq および ATAC-seq による統合的オミクス解析を通じて、MERVL-KD 胚では、本来厳密に制御を受けているはずの全能性期特異的遺伝子の発現やその転写開始点近傍のオープンクロマチン状態が発生の進行を経ても異所的に維持され続けていることが明らかになった。従って、ゲノム中に散在する MERVL の発現は、全能性獲得後の細胞分化ならびに個体発生の開始に必須であることが結論付けられた（図）。興味深いことに、同様の KD 実験を ASOs の代わりに siRNA を使用して行ったところ、ASOs で観られたような胚発生の異常は生じなかった。また、MERVL のトランス作用性 RNA のみを MERVL 欠損胚に外部から誘導しても、胚発生障害はレスキューされなかった。これらのことは、全能性期における MERVL の本質的な機能はウイルス粒子をコードするタンパク質や核内に遊離しているトランス作用性 RNA ではなく、MERVL 遺伝子座における転写自体もしくはそれに伴うクロマチン変化といったシス作用性因子により担保されていることが強く示唆された。実際、MERVL 遺伝子座のシス作用性を dCas9-KRAB-MeCP2 融合タンパク質を用いた CRISPRi により抑制すると、ASOs による MERVL 欠損胚と同様に、胚発生異常や異所的な全能性期特異的遺伝子の発現が観察された。加えて、MERVL 転写欠損下における転写とクロマチン状態をゲノム広範囲に評価した結果、MERVL 遺伝子座を中心とした近傍 50 kb までの転写やクロマチンアクセシビリティが、MERVL 欠損胚で減退していることを明らかにし、宿主細胞の再分化プロセスにおいて生じる大規模なクロマチン再構築に MERVL のシス作用性が必須であることを示した。

MERVL 依存的なクロマチン再構築による分化制御機構

