

獲得形質は遺伝する？ —親世代で受けた環境ストレスが子孫の生存力を高める—

概要

生物は外界からの多様なストレス刺激に対して、生体防御機構であるストレス応答を活性化しながら適応することで、生体の恒常性を維持しています。過度なストレスは致死となりますが、一方で低用量なストレスは生物にとって有益な効果をもたらすことが知られており、この現象はホルミシスと呼ばれています。ホルミシスは、望ましくない環境変化に適応するための生存戦略のひとつであると言えます。

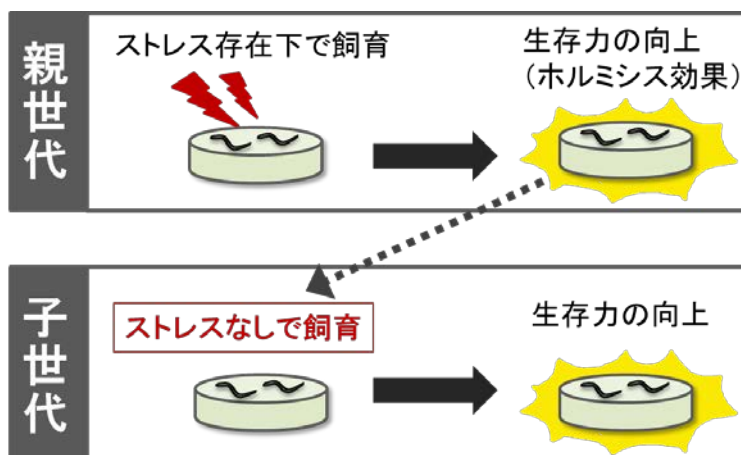
本研究グループは、親世代に低用量ストレスを与えることで獲得されるホルミシス効果（ストレス耐性の上昇や寿命の延長）が、数世代にわたって子孫へと受け継がれることを発見しました。また、ホルミシス効果の継承はエピジェネティクスを介しており、特定のヒストン修飾因子が必要とされることを見出しました。さらに、生殖細胞内のヒストン修飾因子は、体細胞組織のいくつかの転写因子との組織間ネットワークを形成することによって、ホルミシスに関する情報を親から子へと伝達していることを明らかにしました。

ラマルクの「獲得形質の遺伝」仮説は否定されていますが、本研究は、ホルミシス効果によって獲得された形質（生存優位性）が子孫へと見かけ上遺伝すること（＝継承されること）を初めて明らかにし、そのメカニズムを解明することにより、エピジェネティクスの変化を介して、獲得形質が継承されることを明確に示したものであると言えます。

本研究成果は2017年1月9日午後7時（日本時間）に英国の学術誌 *Nature Communications* にオンライン掲載されました。

なお、本研究成果に関する説明スライドは下記リンク先よりダウンロードできます。

<https://goo.gl/fRi9TE>



1. 背景

生物学では長らく、後天的に獲得した形質は遺伝しないと考えられていました。ところが近年になって、その通説を覆すような事象がいくつか報告されるようになりました。例えば、高カロリー食により肥満になった父ラットから生まれた娘ラットが、通常食で育ったにもかかわらず糖尿病の症状を示すという報告が挙げられます。このように、親が生育した環境によって子供の表現型が変化を受ける可能性が示唆されているものの、それがどのようなメカニズムで生じるのかについてはほとんど明らかではありません。

本研究グループは、親から子へと受け継がれる生存優位性に注目しながら、獲得形質の継承メカニズムの解明に迫りました。

2. 研究手法・成果

本研究では、ホルミシス効果、つまりストレスに応答して誘導される「生存力の向上」について、世代を越えた影響を検討しています。そこで、寿命・老化研究に広く用いられるモデル生物である線虫 *C. elegans* を実験対象として扱っています。まず、親世代において成虫になるまでの発生過程で低容量のさまざまなストレスを与えて育てると種々のストレス耐性が上昇すること、さらにその耐性上昇はストレスを与えずに育てた子世代や孫世代にも受け継がれることを見出しました。加えて、オス親のみにストレスを与える場合にも、その子世代の線虫でストレス耐性上昇や寿命の延長といった効果がみられることが明らかになりました。このことは、核内でのエピジェネティックな変化が、獲得形質の継承に関わっていることを示唆しています。そこで次に、形質の継承メカニズムに関して、ヒストン修飾因子が関与しているのかについて検討しました。そのなかで、ヒストン H3 リジン 4 トリメチル化 (H3K4me3) 修飾を担う複合体の構成因子 WDR-5 をノックダウンしたときに、次世代へのストレス耐性の継承が抑制されることを突き止めました。ここで、線虫には組織特異的なノックダウンが可能な系統が樹立されています。それらの線虫株を用いて、組織ごとに WDR-5 をノックダウンして次世代の表現型を観察した結果、WDR-5 は親世代から子世代に至る生殖細胞で機能することで、形質の継承を制御していることを見出しました。また、同様のノックダウン実験によって、ストレス応答に関与するいくつかの転写因子 (DAF-16, HSF-1, SKN-1) は親世代あるいは子世代の体細胞組織で機能していることがわかりました。

以上の結果より、生殖細胞のヒストン修飾因子と体細胞組織の転写因子とが組織間コミュニケーションをすることによって、親世代での獲得形質をエピジェネティック機構を介して次世代へ継承するというモデルが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

19 世紀にラマルクが提唱した「獲得形質の遺伝」の概念に似た現象が報告されつつあるなか、本研究成果は環境ストレスによって獲得された生存に優位となる形質 (ホルミシス効果) が、数世代にわたって子孫へと受け継がれることを初めて明らかにしています。今回発見したこの現象は、環境変化を経験し

た個体が子孫に対して適応力を授けるといふ、種の生存戦略のひとつである可能性が考えられます。また本研究成果は、ブラックボックスが多かった「獲得形質の遺伝」現象のメカニズムについて、組織間コミュニケーションを介したエピジェネティック制御という新規の枠組みを提示するものであり、当該分野のさらなる発展に寄与することが期待されます。ストレス応答性のシグナル伝達経路は進化的によく保存されているため、線虫以外の生物においても重要な知見となると予想されます。

今後は、環境ストレスに応答してどのような遺伝子領域がエピジェネティックな制御を受けるのかについてゲノムワイドな解析を行うことで、より詳細な分子メカニズム解明を目指していきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、AMED-CREST 及び基盤研究 S の支援を受けて行われました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Environmental stresses induce transgenerationally inheritable survival advantages via germline-to-soma communication in *Caenorhabditis elegans*

著者 : 岸本沙耶、宇野雅晴、岡部恵美子、農野将功、西田栄介

掲載誌 : *Nature Communications*

DOI : 10.1038/NCOMMS14031