

2. 哺乳類の脳機能進化とレトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子

金 児 - 石 野 知 子¹⁾, 石 野 史 敏²⁾

1) 東海大学健康科学部看護学科

2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 エピジェネティクス分野

ヒトゲノムには、LTR レトロトランスポゾン由来の獲得遺伝子が30以上存在している。これらの多くは哺乳類（真獣類）特異的遺伝子として存在しており、哺乳類の進化との関係に興味を持たれている。筆者らは、sushi-ichi レトロトランスポゾン由来の *Sirh* 遺伝子群に関する網羅的なノックアウトマウス解析から、*Sirh11/Zcchc16* 遺伝子が注意や衝動性など認知に関わる脳機能に関係すること報告した。胎盤機能に関係する複数の *Sirh* 遺伝子に加え、この発見は哺乳類における胎生の起源と進化だけではなく、大きく発達した脳機能の進化にも獲得遺伝子群が関与した可能性を示すものである。興味深いことに、この遺伝子は真獣類の幾つかの系統において大きな構造変化を起こした後、それらの系統内で種特異的な機能の多様化を起こしたと予想される。*Sirh11/Zcchc16* は個体発生には必須な遺伝子ではないが、恐竜の絶滅後に起きた哺乳類の大規模な適応放散のプロセスにおいて、脳機能の調節に関わることで生存の適応度の向上に寄与した可能性があるのではないかと考えている。

はじめに：ゲノムインプリンティング研究からの展開

ヒトゲノムの完全解読により、ゲノムの半分がレトロトランスポゾンで占められ、従来考えられていたようなタンパク質をコードする遺伝子は1.5%しかないという事実が明らかになった。これら大量のレトロトランスポゾンは宿主にとって役に立たないものとして、利己的遺伝子やゲノム中のゴミなどと呼ばれてきた。しかし、その中に哺乳類の個体発生において重要な遺伝子が存在していたことが、哺乳類特異的エピジェネティック機構であるゲノムインプリンティングの研究を通して明らかになった^{1,2)}。

哺乳類では、父親・母親由来のゲノムが個体発生において相補的で異なる役割を果たしている。これは父親・母親由来のゲノムからのみ発現する2種類のインプリント遺伝子群

(Paternally expressed genes: *Peg* と maternally expressed genes: *Meg*) が存在するためであり、片親由来ゲノムのみしかもたない胚はどちらも致死となる。例えば、母親由来ゲノムのみを持つ雌性単為発生胚は重篤な胎盤形成不全のために初期胚で致死となる。その原因遺伝子として筆者らが同定したのが *Peg10* (*Paternally expressed 10*) である³⁾。 *Peg10* を欠失した KO マウスは雌性単為発生胚のように胎盤形成不全による初期胚致死を示す (図1)⁴⁾。筆者の一人である金児-石野は、1990年にゲノムインプリンティング研究を開始した当初より、インプリンティングという現象の成り立ちを考える中で、インプリント遺伝子の中にはレトロトランスポゾンのような外来 DNA 配列の挿入に由来した遺伝子が存在するという仮説をもっていた。*Peg10* が LTR レトロトランスポゾンに由来する獲得遺伝子として、哺乳類の胎盤形成という個体発生に必須の機能を果たすという発見が、筆者らが「獲得遺伝子による進化」というテーマを展開するきっかけとなった^{1,2)}。今回、紹介する *Sirh11/Zcchc16* 遺伝子は、*Peg10* 配列に相同な配列を持つ11個の遺伝子群 (*Peg10* が sushi-ichi レトロトランスポゾンと高い相同性を示すため、Sushi-ichi retrotransposon homologues: *Sirh* と命名した) の一つで、唯一胎盤での発現がないため、胎盤以外の別臓器での機能を予想して解析を進めたものである。

連絡先

〒113-8501

東京都文京区湯島1-5-45

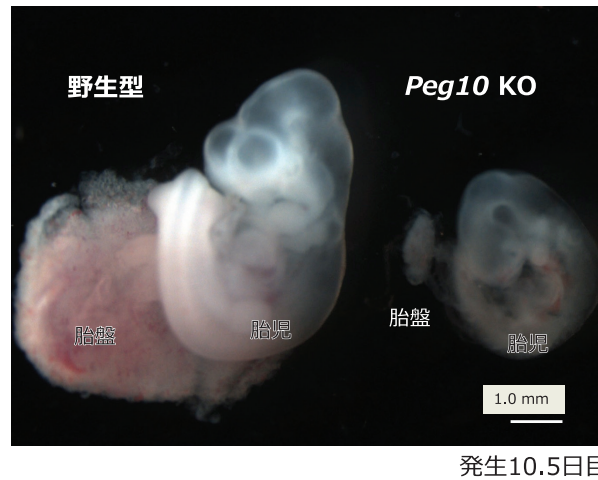
東京医科歯科大学難治疾患研究所

エピジェネティクス分野

TEL: 03-5803-4862

FAX: 03-5803-4863

E-mail: fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp



発生10.5日目

図1 LTR レトロトランスポゾン由来の *Peg10* の胎盤形成機能

マウスでは妊娠 9.5 日目から胎児の生育に胎盤の機能が必要になる。 *Peg10* KO マウスは重篤な胎盤形成不全のために、この時期に発生が止まり、致死となる。写真は妊娠 10.5 日目、小野竜一博士（医薬品食品衛生研究所）の好意による

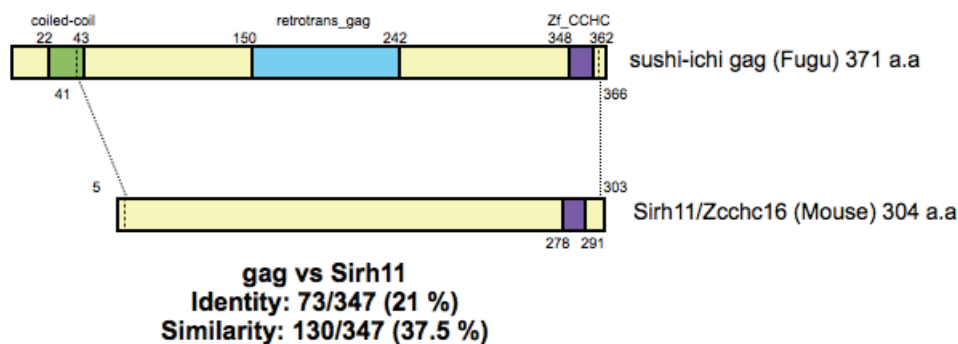


図2 Sushi-ichi レトロトランスポゾンの Gag タンパク質と Sirh11/Zcchc16 タンパク質との構造比較

Sirh11/Zcchc16 タンパク質のほぼ全体は Gag タンパク質に由来しており、アミノ酸配列レベルでの同一性は 21%、相同性 37.5% である。Gag タンパク質の機能ドメインとして CCHC RNA 結合ドメインが保存されており、*Sirh11/Zcchc16* の機能に重要な役割を果たしていると考えられる。

Sirh11/Zcchc16 遺伝子について

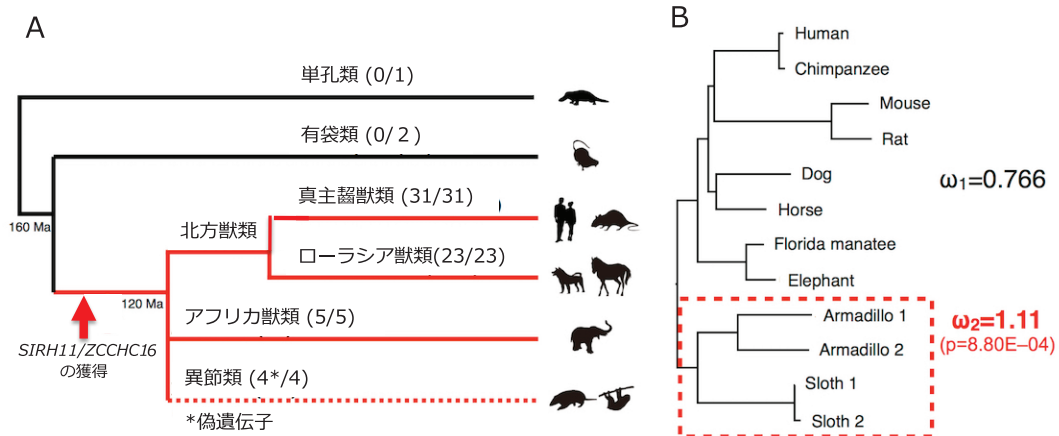
Sirh11/Zcchc16 遺伝子は X 染色体上に位置し、Sushi-ichi retrotransposon の GAG タンパク質と相同性 (identity 21%, similarity 37.5%) を示す 304 アミノ酸からなるタンパク質をコードする⁵⁾。このタンパク質の C 末には zinc finger モチーフのひとつである CCHC RNA 結合ドメインが存在している (図 2)。胎児期では脳、肝臓、心臓で、成体では脳、腎臓、精巣、卵巣で発現が見られるが、いずれも発現レベルは低い。これらの臓器における *Sirh11/Zcchc16* タンパク質の発現部位が同定できないため、この遺伝子が non-coding RNA として機能する可能性は完全には否定できていない。しかし、*Sirh11/Zcchc16* タンパク質機能に進化的な圧力がかかっているかを調べる目的でア

ミノ酸の非同義置換/同義置換率 (dN/dS) の解析を行ったところ、マウスと真獣類の代表的な 7 種間で 0.35~0.45 < 1 という値を示し、負の選択を受けていることが示唆される結果となった (表 1)。これは *SIRH11/ZCCH16* がタンパク質コーディングの遺伝子として機能している証拠であると考えている⁵⁾。

この遺伝子が哺乳類の進化の過程で真獣類の共通祖先で獲得されたことは、真獣類には共通して存在するが単孔類、有袋類には存在しないという、哺乳類における分布状態から明らかである (図 3A)。また、真獣類各種での詳細な比較ゲノム配列解析から、ゲノム上の存在位置が同一であることも確認できる⁵⁾。興味深いことに真獣類の中で、南アメリカ大陸で進化した異節類に属するアルマジロ、ナマケモノではこの遺伝子は偽遺伝子化している。多重のナンセ

表 1

| dN/dS ratio | Rat | Human | Chimpanzee | Dog | Horse | Manatee | Elephant |
|-------------|-------|-------|------------|-------|-------|---------|----------|
| Mouse | 0.386 | 0.395 | 0.403 | 0.354 | 0.454 | 0.434 | 0.392 |

図 3 A: 哺乳類における *SIRH11/ZCCHC16* の分布

哺乳類でも単孔類，有袋類には存在せず，真獣類の4つの系統にのみ存在する。しかし，異節類では偽遺伝子化している。

B: 最尤法 (PAML) を用いた系統解析

異節類 (アルマジロとナマケモノ) の系統では ω (dN/dS) = 1 となり，偽遺伝子化していることがわかる。

ンス変異とフレームシフトにより *Sirh11/Zcchc16* タンパク質構造が完全に破壊されており，遺伝子機能は失われていると考えられる。最尤法をもちいた系統解析 (PAML: A program for phylogenetic analysis by maximum likelihood)⁶⁾ では，真獣類の中で異節類の系統だけが dN/dS = 1 と中立進化を示す値をとる。この結果も，異節類以外では *SIRH11/ZCCHC16* 遺伝子がタンパク質としての機能を介して選択を受けていることの証拠と考えられる (図 3B)⁵⁾。

Sirh11/Zcchc16 ノックアウトマウスを示す行動異常について

Sirh11/Zcchc16 遺伝子のノックアウト (KO) マウスでは，*Sirh11/Zcchc16* タンパク質をコードする配列部分のみを欠失させ，5'および3' UTR 部分に相当する配列は残している。この KO マウス作製は理研 CDB の生体モデル開発ユニットに担当していただいた。上述のように，この遺伝子は成体の脳，腎臓，精巣，卵巣で発現するが，オス，メスの KO マウスは共に正常な妊性を示す。また，KO マウス同士の交配でも正常な出産が見られたことから，精子，卵子には発生に関わる程の大きな異常はないと考えている。また，尿の生化学測定でも異常はないことから腎臓機能も正常であると考えている。

KO マウスは飼育時から落ち着きがないなど行動に異常が見られていた。通常のマウスとは異なり飼育環境に慣れ

ることがなく，敏感に反応してケージ内を動き回る，ケージ交換時にはケージから飛び出そうとするなど，衝動性が強い傾向が見られた。理研 BRC のマウスクリニックで網羅的行動解析を行った結果，1) 明暗箱テストにおいては，明所から暗所へ移動するまでの潜時が有意に少なく，移動回数も有意に増加すること (図 4A)，2) 5日間の昼夜活動記録を見ると明暗交代という定期的におこる環境の変化にも慣れることなく，毎回，明期と暗期の境界で高い活動を示す (図 4B) などの異常が観察された。また，東海大学医学部の吉川先生の指導のもとに行った Y 字迷路試験では迷路への侵入回数は同程度であるにもかかわらず，正答率の有意な低下がみられ，空間作業記憶にも障害をもつことが確認された (図 4C)。

脳内のノルアドレナリン量の制御異常について

飼育観察や前述の行動解析の結果から，脳内モノアミンレベルの異常の可能性を考え，大脳皮質にプローブを挿入してモノアミンを直接測定するマイクロダイアリス解析を吉川先生の協力を得て行った。脳内モノアミンレベルは，個体ごとの変動幅が大きく，測定室におけるちょっとした音などにも敏感に反応して変化してしまうと思われたため，高濃度カリウム溶液で一度，全ての脳内モノアミンを放出させ，その後に溜まった量を測定する方法を採用した。ドーパミン (DA)，ノルアドレナリン (NA)，アドレナリ

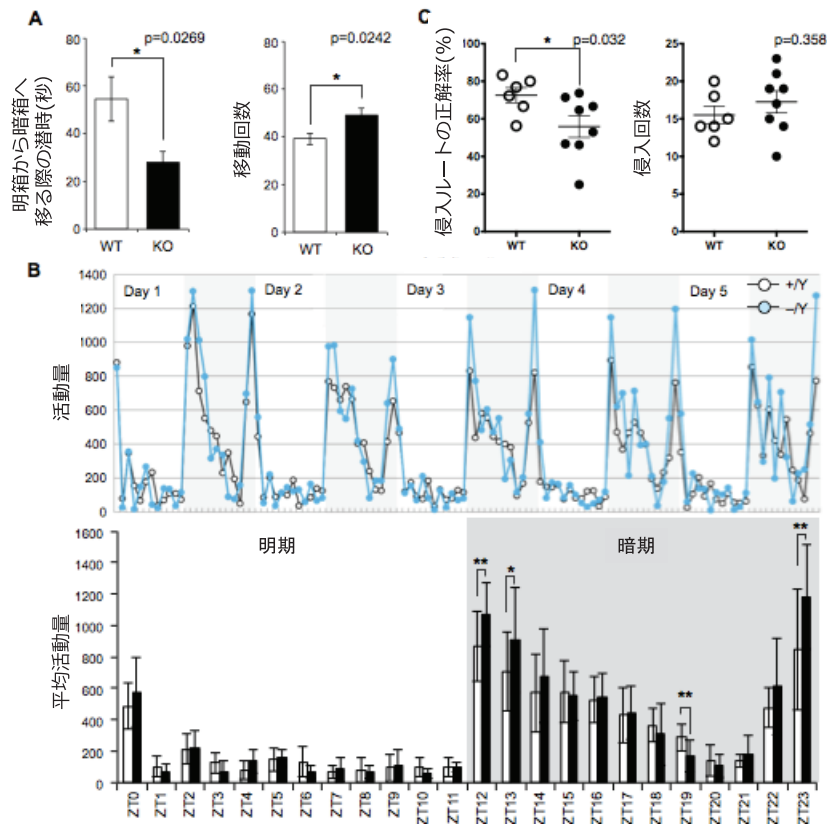


図4 KOマウスの行動異常

A: 明暗箱テスト KOマウスは明箱から暗箱へ移る際の潜時が有意に短く, 移動回数も多い. B: 1日における活動量の変化(上) 5日分のデータ, (下) 2時間おきの活動量の平均値 KOマウスは明期から暗期への移行直後と暗期から明期への移行直前に有意に高い活動量を示す. C: Y字迷路テスト 3方に別れた迷路への侵入回数は変化がないが(右), 正答率は低下した(左).

ン(AD), セロトニン(5-HT)やDA代謝物など11種類のモノアミンを測定したところ, NA/DA比がKOマウスで有意に低下していた(図5). ノルアドレナリンニューロンは, 新奇性, 注意, 衝動性などに関係しており⁷⁻¹⁰, 新しい事態や局面に接した際に認識反応系を素早く変化させて適応するため活性化するとされている¹⁰. これらの結果を総合し, KOマウスが示す行動異常はノルアドレナリンレベルの異常が原因であり, *Sirh11/Zcchc16* タンパク質はノルアドレナリン制御に何らかの方法で関与することで, 認知機能に関係すると考えている.

LTRレトロトランスポゾン由来の遺伝子と脳機能について

ヒトゲノムにおいてLTRレトロトランスポゾンに由来する遺伝子で大きなグループを成すものに *SIRH* 遺伝子群と *PNMA* 遺伝子群がある(図6AとB). 後者の正確な数は未定であるが, ヒトでは19個位存在すると考えられている. *PNMA* 遺伝子はもともと傍腫瘍性脳疾患の患者さんの自己抗体として発現していたタンパク質が, LTRレトロトランス

ポゾン(*gypsy12_DR*)のGAGに高い相同性を示すことから発見された. その後, このGAGをプローブとしてゲノム探索をすることで見つかった遺伝子群である¹¹⁻¹⁴. ほとんどが脳で発現していることを特徴としているが, なかでも *PNMA10/ZCCHC12* 遺伝子はコリン作動性ニューロンで高発現し, タンパク質レベルでも検出されている¹⁵. この遺伝子はX染色体上の *SIRH11/ZCCHC16* の近傍(10 Mb)に存在しており, Choらは, ヒトのX染色体連鎖の知的障害(X-linked Intellectual Disability: X-LID)患者の中に, この遺伝子の変異を報告している¹⁶. *SIRH11/ZCCHC16* と *PNMA10/ZCCHC12* は異なる種類のLTRレトロトランスポゾンから獲得された真獣類特異的遺伝子であるが, それぞれノルアドレナリンニューロン, コリン作動性ニューロンを介して機能する可能性があることは, LTRレトロトランスポゾンからの遺伝子獲得と哺乳類の脳機能の進化には予想外の結びつきがあることを示唆しているのではないだろうか.

この他にLTRレトロトランスポゾン由来の遺伝子で, 神経細胞機能に重要な機能を果たしている遺伝子として

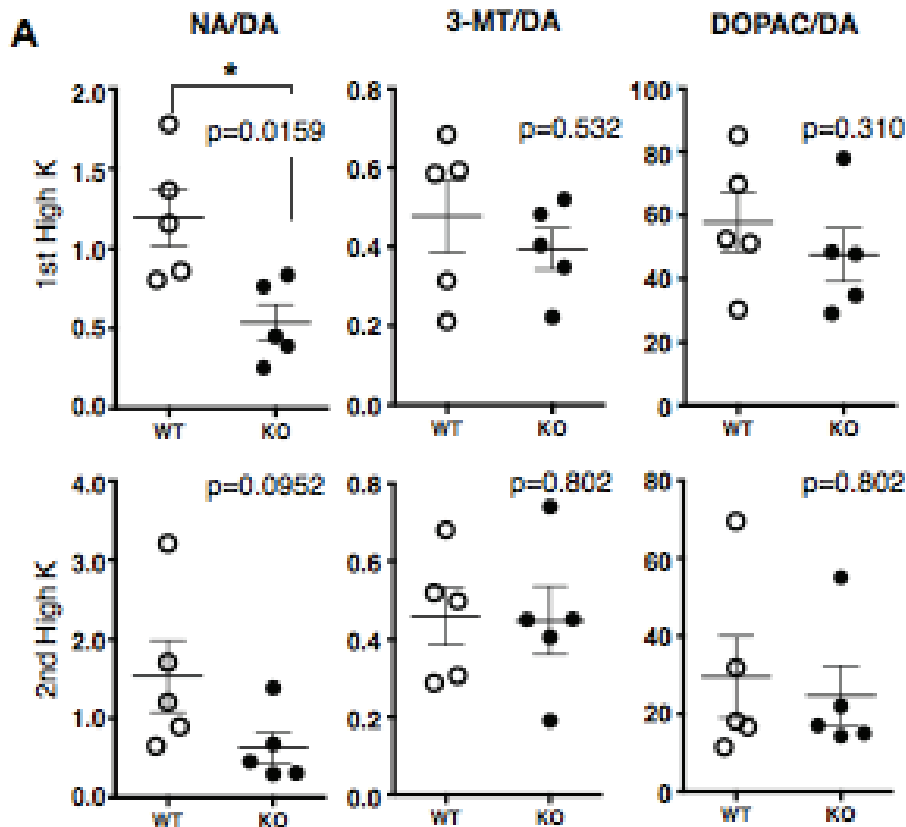


図5 大脳皮質におけるモノアミン量の異常

マイクロダイアリシス法で測定すると、KO マウスではノルアドレナリン (NA) / ドーパミン (DA) 比が有意に減少している。NA は DA から代謝されて産生されるが、その他の DA 代謝産物である 3-MT, DOPAC との量比には違いはみられなかった。

ARC 遺伝子が報告されている。これは神経細胞で高発現しており、伝達シグナルに即時に反応して転写レベルが上昇する遺伝子で、KO マウスや発現過剰マウスではシナプス機能や行動に異常が出るのが知られている¹⁷⁻¹⁹⁾。この ARC は脊椎動物に広く保存されている遺伝子であり¹¹⁾、SIRH1 や PNMA よりはるかに古い時代に脊椎動物の祖先で獲得された遺伝子であると考えられる。

SIRH1/ZCCCH16 は真獣類の多様化に関係したか？

SIRH1/ZCCCH16 遺伝子の興味深い点は、この遺伝子が真獣類の中で大きな多様性を示すことにある。系統特異的に N 末側の半分の欠失や C 末の CCHC RNA 結合ドメインの欠失がみられ、その後、そのような系統内の種間において機能の多様化が起きている可能性が dN/dS 解析から予想された²⁰⁾。京都大学霊長類研究所の古賀章彦先生との共同研究で行った霊長類に関する研究では、南アメリカに生息する新世界ザル (広鼻猿類) に属する 5 種を調べ、N 末側半分の欠失が共通して存在することがわかった。この DNA 配列から推定される短縮型 SIRH1/ZCCCH16 タンパク質において dN/dS 解析を行うと、広鼻猿類の種間

において dN/dS 値が 1 より極めて小さい値から 1 を超える値まで大きく変動する。これは、特定の種では短縮型のタンパク質に何らかの機能が保存されており、その他の種では機能の多様化 (時には偽遺伝子化) が起きていることが示唆される。また、ヒトと大型類人猿 (チンパンジー、ゴリラ、オラウータン、テナガザル) からなるヒト上科にも興味深い変化が見つかった。ヒト、チンパンジー、ゴリラ間では SIRH1/ZCCCH16 は進化的に強く保存されているが、テナガザル科では 1 種に CCHC RNA 結合ドメインの欠失、異なる 2 種では遺伝子自体の欠失が起きていた。すなわちテナガザル科全体で、この遺伝子の機能喪失が起きている可能性がある²⁰⁾。

霊長類の進化という観点から見ると、新世界ザルはアフリカから南アメリカに漂着した共通祖先に由来し²¹⁻²⁴⁾、ヒト上科に属するヒト、チンパンジー、ゴリラなどはアジアに起源を持つが、その共通祖先はアジアからアフリカに移動したと考えられるのに対し、テナガザルはアジアに残った祖先に由来すると考えられている²⁵⁾。これらの結果は、生息環境によっては SIRH1/ZCCCH16 が変化を起こすまたは失った方が有利であるという状況が存在した可能性も

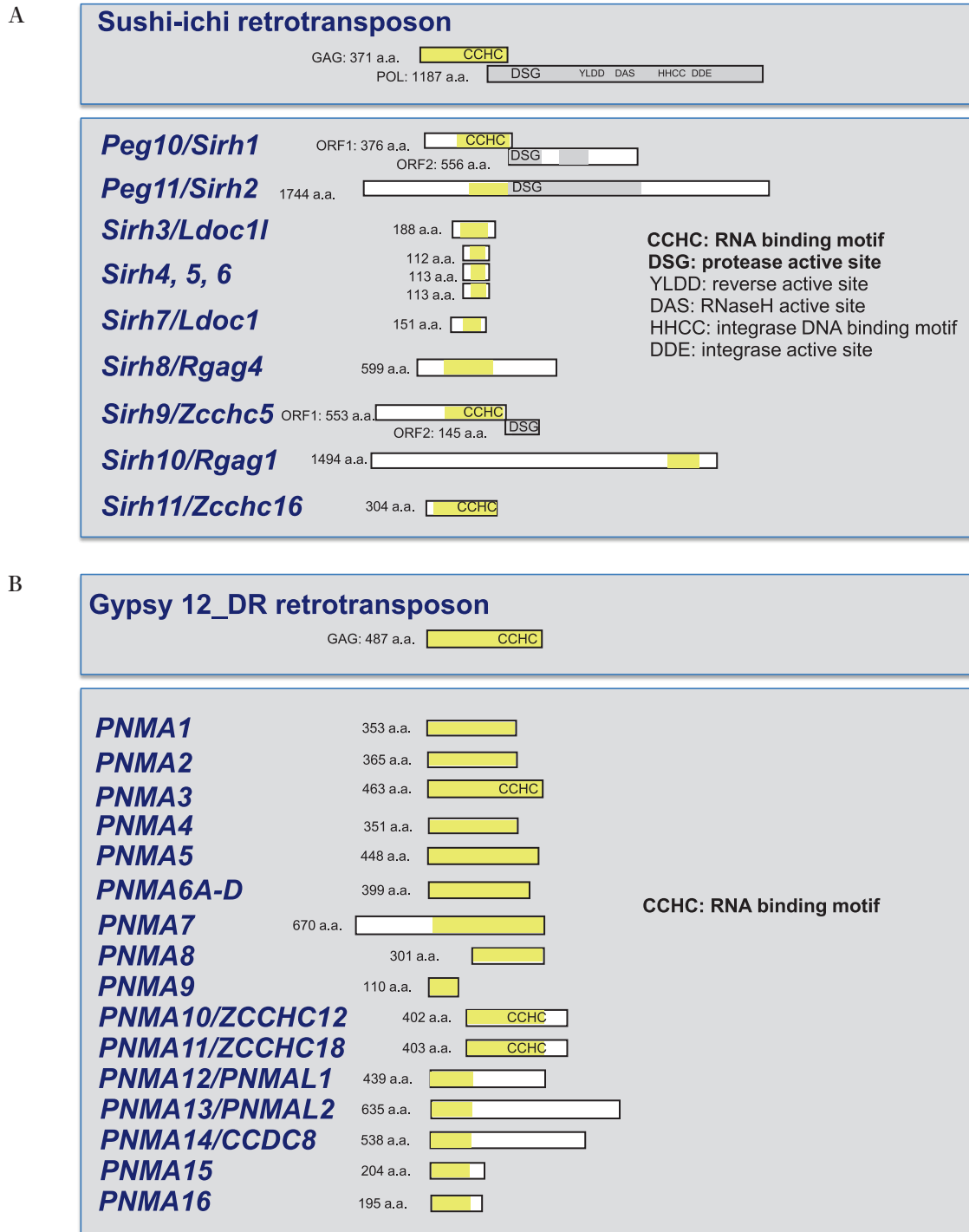


図6 LTR レトロトランスポゾン由来の哺乳類特異的遺伝子群

A: *SIRH* 遺伝子群 (マウス遺伝子の例を示す) Sushi-ichi レトロトランスポゾンに高い相同性を示す遺伝子群. *Peg10*, *Peg11*/*Rtl1*, *Sirh9/Zcchc5* は Gag と Pol の両者に由来する部分を含むが, 他はすべて Gag のみに由来する. *Peg10* は有袋類と真獣類に共通して存在する獣類特異的遺伝子であり, その他は真獣類特異的遺伝子である. B: *PNMA* 遺伝子群 (ヒト遺伝子の例を示す) Gypsy 12__DR レトロトランスポゾンに高い相同性を示す遺伝子群で, すべてが Gag にのみ由来する. *SIRH* 遺伝子群のように Pol に由来する部分を含むものはない. すべてが真獣類特異的遺伝子であるが, マウスでは *PNMA6A-D* の相同遺伝子は欠失している.

示唆している。

この考えは、南アメリカ大陸での哺乳類の進化を考える上でも有効かもしれない。1億2千万年前の超大陸パンゲアの分離で誕生して以来²⁶⁾、3百万年前に北アメリカ大陸とパナマ陸橋で繋がるまでの間、南アメリカ大陸では独自の進化が起きた²⁷⁾。この間、南アメリカの生態系の頂点に立っていたのは肉食有袋類と巨大鳥類であり、異節類はそれらの元で生息していた。その後は北アメリカ大陸から渡ってきた肉食真獣類（ローラシア獣類）がそれにとって代わる。肉食有袋類には *SIRH11/ZCCHC16* 遺伝子は存在せず、アルマジロやナマケモノのような異節類では偽遺伝子化して機能を失っており、唯一肉食真獣類のみが機能的な *SIRH11/ZCCHC16* 遺伝子を持っていたことになる。ダーウィンの進化論では遺伝子変異と環境からの選択が2大要素とされているが、将来、*SIRH11/ZCCHC16* 遺伝子が、この2つの要素の相互作用による進化を実証する良いモデル系となることを期待している。

あとがき

筆者は他の *SIRH* 遺伝子の解析において、複数例で KO マウスの行動異常を観察している（未発表）。*PNMA* 遺伝子では KO マウスの解析例はまだ報告がないが、これらはほとんどが脳で発現しているため脳機能に関わっている可能性は高いと考えている。*SIRH*、*PNMA* は複数の遺伝子群からなるため発見されたが、他にも単独で存在する未知の LTR レトロトランスポゾン由来の遺伝子が存在する可能性も考えられる。ヒトゲノムの8%は LTR レトロトランスポゾンと内在性レトロウイルス (HERV) からなっている。HERV の配列は1万以上存在し、ほとんどが変異により完全長の ORF を失っているが、短くなった ORF が新たな機能を獲得した可能性もある。例えば、*Sirh7/Ldoc1* 遺伝子は LTR レトロトランスポゾンの Gag の一部に相当するたった150アミノ酸からなるタンパク質をコードしている。筆者らはこの遺伝子が胎盤細胞の分化・成熟に関係し、胎盤の作る各種のホルモン量の制御を通じて、妊娠と出産のタイミングの調節に関係していることを報告している²⁸⁾。ヒトゲノム機能を解明する際には、ゲノム中の LTR レトロトランスポゾンだけでなくレトロウイルス由来の DNA 配列など外来の DNA 配列が何らかの機能を持つ獲得遺伝子となって機能している可能性を考えておく必要があるであろう。

利益相反開示について

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Kaneko-Ishino T, Ishino F: The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. *Frontiers in Microbiology* 3: 262, 2012.
- 2) Kaneko-Ishino T, Ishino F: Mammalian-specific genomic functions: Newly acquired traits generated by genomic imprinting and LTR retrotransposon-derived genes in mammals. *Proceedings of the Japan Academy, Series B* 91: 511-538, 2015.
- 3) Ono R, Kobayashi S, Wagatsuma H, Aisaka K, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F: A Retrotransposon-Derived Gene, PEG10, Is a Novel Imprinted Gene Located on Human Chromosome 7q21. *Genomics* 73: 232-237, 2001.
- 4) Ono R, Nakamura K, Inoue K, Naruse M, Usami T, Wakisaka-Saito N, Hino T, Suzuki-Migishima R, Ogonuki N, Miki H, Kohda T, Ogura A, Yokoyama M, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nature Genetics* 38: 101-106, 2006.
- 5) Irie M, Yoshikawa M, Ono R, Iwafune H, Furuse T, Yamada I, Wakana S, Yamashita Y, Abe T, Ishino F, Kaneko-Ishino T: Cognitive Function Related to the Sirh11/Zcchc16 Gene Acquired from an LTR Retrotransposon in Eutherians. *PLoS Genetics* 11: e1005521, 2015.
- 6) Berridge CW, Waterhouse BD: The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews* 42: 33-84, 2003.
- 7) Yang Z: PAML 4: Phylogenetic Analysis by Maximum Likelihood. *Molecular Biology and Evolution* 24: 1586-1591, 2007.
- 8) Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J: Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry* 46: 1309-1320, 1999.
- 9) Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Review Neuroscience*. 10: 211-223, 2009.
- 10) Bouret S, Sara SJ: Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences* 28: 574-582, 2005.
- 11) Campillos M, Doerks T, Shah PK, Bork P: Computational characterization of multiple Gag-like human proteins. *Trends in Genetics* 22: 585-589, 2006.
- 12) Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J: Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Annals of Neurology* 50: 339-348, 2001.
- 13) Schüller M, Jenne D, Voltz R: The human PNMA family: Novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *Journal of Neuroimmunology* 169: 172-176, 2005.
- 14) Iwasaki S, Suzuki S, Pelekanos M, Clark H, Ono R, Shaw G, Renfree MB, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Identification of a novel PNMA-MS1 gene in marsupials suggests the LTR retrotransposon-derived PNMA

- genes evolved differently in marsupials and eutherians. *DNA Research* 20: 425–436, 2013.
- 15) Cho G, Lim Y, Zand D, Golden JA: Szn1 is a novel protein that functions as a transcriptional coactivator of bone morphogenic protein signaling. *Molecular and Cellular Biology* 28: 1565–1572, 2008.
 - 16) Cho G, Bhat SS, Gao J, Collins JS, Rogers RC, Simensen RJ: Evidence that SIZN1 is a candidate X-linked mental retardation gene. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146: 2644–2650, 2008.
 - 17) Plath N, Ohana O, Dammermann B, Errington ML, Schmitz D, Gross C, Mao X, Engelsberg A, Mahlke C, Welzl H, Kobalz U, Stawrakakis A, Fernandez E, Waltereit R, Bick-Sander A, Therstappen E, Cooke SF, Blanquet V, Wurst W, Salmen B, Bösl MR, Lipp HP, Grant SG, Bliss TV, Wolfer DP, Kuhl D: Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. *Neuron* 52: 437–444, 2006.
 - 18) Chowdhury S, Shepherd JD, Okuno H, Lyford G, Petralia RS, Plath N, Kuhl D, Haganir RL, Worley PF: Arc/Arg3.1 interacts with the endocytic machinery to regulate AMPA receptor trafficking. *Neuron* 52:445–459, 2006.
 - 19) Rial Verde EM, Lee-Osbourne J, Worley PF, Malinow R, Cline HT: Increased expression of the immediate-early gene arc/arg3.1 reduces AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Neuron* 52: 461–474, 2006.
 - 20) Irie M, Koga A, Kaneko-Ishino T, Ishino F: An LTR retrotransposon-derived gene displays lineage-specific structural and putative species-specific functional variations in eutherians. *Front Chem* (in press).
 - 21) Patterson B, Pascual R: “The fossil mammal fauna of South America.” in *Evolution, Mammals, and Southern Continents.*, ed. Keast A, Erk F, Glass B (Albany: State University of New York Press), pp.247–309, 1972.
 - 22) Poux C, Chevret P, Huchon D, de Jong WW, Douzery EJP: Arrival and Diversification of Caviomorph Rodents and Platyrrhine Primates in South America. *Systematic Biology* 55: 228–244, 2006.
 - 23) Houle A: The origin of platyrrhines: An evaluation of the Antarctic scenario and the floating island model. *American Journal of Physical Anthropology* 109: 541–559, 1999.
 - 24) Bond M, Tejedor MF, Campbell KE Jr, Chornogubsky L, Novo N, Goin F: Eocene primates of South America and the African origins of New World monkeys. *Nature* 520: 538–541, 2015.
 - 25) Springer MS, Meredith RW, Gatesy J, Emerling CA, Park J, Rabosky DL, Stadler T, Steiner C, Ryder OA, Janečka JE, Fisher CA, Murphy WJ: Macroevolutionary Dynamics and Historical Biogeography of Primate Diversification Inferred from a Species Supermatrix. *PLoS ONE* 7: e49521, 2012.
 - 26) Nishihara H, Maruyama S, Okada N: Retroposon analysis and recent geological data suggest near-simultaneous divergence of the three superorders of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106: 5235–5240, 2009.
 - 27) Murphy WJ, Eduardo E: “Placental mammals (Eutheria),” in *The Timetree of Life*, ed. Hedges SB, Kumar S (New York: Oxford University Press), pp. 471–474, 2009.
 - 28) Naruse M, Ono R, Irie M, Nakamura K, Furuse T, Hino T, Oda K, Kashimura M, Yamada I, Wakana S, Yokoyama M, Ishino F, Kaneko-Ishino T: Sirh7/Ldoc1 knockout mice exhibit placental P4 overproduction and delayed parturition. *Development* 141: 4763–4771, 2014.

Evolution of brain functions in mammals and LTR retrotransposon-derived genes

Tomoko KANEKO-ISHINO and Fumitoshi ISHINO

1) Tokai University, School of Health Sciences

2) Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

In the human genome, there are approximately 30 LTR retrotransposon-derived genes, such as the sushi-ichi retrotransposon homologues (*SIRH*) and the paraneoplastic Ma antigen (*PNMA*) family genes. They are derivatives from the original LTR retrotransposons and each gene seems to have its own unique function. *PEG10/SIRH1* as well as *PEG11/RTL1/SIRH2* and *SIRH7/LDOC1* play essential roles in placenta formation, maintenance of fetal capillaries and the differentiation/maturation of a variety of placental cells, respectively. All of this evidence provides strong support for their contribution to the evolution of viviparity in mammals via their eutherian-specific functions. *SIRH11/ZCCHC16* is an X-linked gene that encodes a CCHC type of zinc-finger protein that exhibits high sequence identity to the LTR retrotransposon Gag protein and its deletion causes abnormal behavior related to cognition, including attention, impulsivity and working memory, possibly via the locus coeruleus -noradrennergic system in mice. Therefore, we have suggested that the acquisition of *SIRH11/ZCCHC16* was involved in eutherian brain evolution. Interestingly, *SIRH11/ZCCHC16* displays lineage-specific structural and putative species-specific functional variations in eutherians, suggesting that it contributed to the diversification of eutherians via increasing evolutionary fitness by these changes.

