

哺乳類におけるゲノムインプリンティングの起源と進化

鈴木俊介

信州大学農学部近未来農林総合科学教育研究センター

要約 ゲノムインプリンティングは一部の遺伝子に親由来により異なるエピジェネティック修飾を与え、片親性発現を引き起こす。本来、雄由来と雌由来の染色体からなる二倍体の細胞をもつことは劣勢変異の表現型を抑える大きなメリットがあるが、片親性発現であるインプリント遺伝子は二倍体でありながらその機能が一倍体と同じ状態になっている。このユニークな遺伝子発現制御機構は、高等脊椎動物において哺乳類には広く保存されているが、鳥類以下では見つかっていない。ゲノムインプリンティングが哺乳類の進化上なぜ現れ、どのように進化して現在まで保存されてきたかは、非常に興味深い側面であるがまだ結論は出ていない。哺乳類には、卵生で胎盤をもたない単孔類、胎生だが真獣類と比べ非効率的な胎盤をもち早期に出産する有袋類、効率のよい胎盤をもち長期間胎内で子を育てる真獣類という、それぞれ異なる生殖様式をとる三つのサブグループが存在する。ゲノムインプリンティングの進化は、哺乳類の中でも胎生である真獣類と有袋類のみにみられること、インプリント遺伝子群に胎児の成長や母子間の栄養輸送、母性行動などに関わる遺伝子が複数含まれること、ほとんどのインプリント遺伝子が胎盤組織で高い発現レベルを示すことなどから、哺乳類の胎生の進化と関連があったと考えられている。したがって、生殖様式の異なる真獣類と有袋類においてインプリンティングを受ける遺伝子や領域、メカニズムを解析し比較することは、その起源や生物学的意義、進化を考察する上で必須である。本総説では、これまでのほとんどの研究が対象にしてきたマウスやヒトとは別のグループである有袋類や単孔類を含めた比較解析により見えてきたこれらの知見について議論する。

キーワード：ゲノムインプリンティング、レトロトランスポゾン、CpG アイランド、DNA メチル化、有袋類

1. はじめに

ゲノムインプリンティングは父親・母親由来のゲノムに機能的な差を与える機構であり、1984年に Surani ら、Solter ら、Mann らの行ったマウス受精卵の前核移植実験で雄または雌由来の前核を二組もつ胚のいずれもが正常に発生せず、それぞれ異なる表現型を示すことから発見された¹⁻³⁾。その後、父親由来では発現するが母親由来では発現しない父親性発現遺伝子 (paternally expressed genes ; PEGs) や、その逆に母親性発現を示す遺伝子 (maternally expressed genes ; MEGs) という一群のインプリンティング遺伝子が発見され、前核移植実験によりみつかった父親・母親由来のゲノムの機能的差異の原因がインプリンティング遺伝子の存在によることが明らかとなった。ゲノムインプリンティングは個体発生において両親由来のゲノムを一

対ずつもつことを強いる非常にユニークなエピジェネティック制御機構であり、高等脊椎動物の中で哺乳類のみに存在が確認されている。何故このような機構が哺乳類の進化の過程で生じたかについてはこれまでに様々な仮説が唱えられているが、ここでは著者がこれまでに行ってきた有袋類や単孔類を含んだ比較ゲノム解析による研究成果を中心に、ゲノムインプリンティングの起源と外来 DNA の挿入の関連性について述べたい。

2. インプリンティング遺伝子の制御機構

これまでに、マウスやヒトでは約100個近くのインプリンティング遺伝子が見つかっているが、そのゲノム上の分布はランダムではない。複数のインプリンティング遺伝子が、染色体上の一カ所にクラスターを形成しているインプリンティングドメイン (あるいはインプリンティング領域) が存在する。なぜこのようにインプリンティング遺伝子がクラスターを形成して存在するかは、インプリンティング

受付日 2012年11月28日

採択日 2013年1月29日

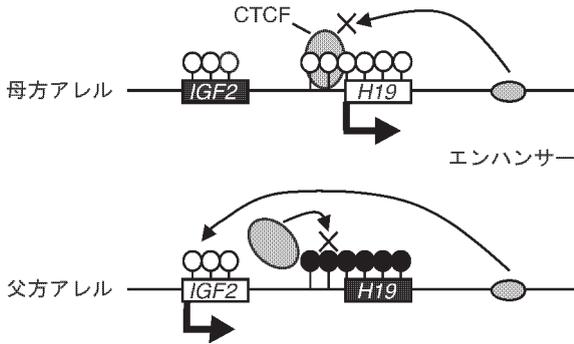


図1 マウス *IGF2-H19* ドメインにおける DMR によるインプリンティング制御機構

連なった黒丸は CpG アイランドがメチル化されている状態を、連なった白丸は CpG アイランドがメチル化されていないことを示している。インスレーター結合タンパク質である CTCF (CCCTC-binding factor) は、DNA メチル化により結合が阻害される。

遺伝子の片親性発現の制御機構とともに明らかになってきた。マウスのほとんどのインプリンティングドメインには、DMR (differentially methylated region) または ICR (imprinting control region) とよばれる、親由来により DNA メチル化状態の異なる CpG アイランドが存在する。この CpG アイランドの DNA メチル化の違いが、直近の遺伝子だけでなく、同時に最大約 1 Mb にもわたって周辺遺伝子の片親性発現を引き起こし得るのである。

最もインプリンティングの制御機構の解析が進んでいる領域の一つである *IGF2-H19* ドメインでは、*H19* の上流に存在する DMR がインスレーター結

合タンパクである CTCF (CCCTC-binding factor) の結合配列を含んでおり、DNA メチル化がその結合を阻害することがわかっている (図 1)。したがって、DMR がメチル化されていない母方アレルでのみ *H19* 下流に位置するエンハンサーが *IGF2* を含む上流の遺伝子群に働くのを CTCF が阻害するため、母方アレルでのみ上流遺伝子の発現が抑制される⁹⁾。一方、別の *KCNQ1* ドメインでは、プロモーター領域に存在する DMR により父性発現をするラージノンコーディング RNA が約 800kb にわたり父方アレル特異的に周辺遺伝子を不活化する^{5,6)}。このように、DMR に親由来で異なる DNA メチル化状態を“刷り込む”ことが、ゲノムインプリンティングの制御機構において本質的な部分である。

このようなアレル特異的な DNA メチル化の刷り込みは、それぞれのアレルが別々に存在している状態、すなわち精子と卵の形成過程でおこる (図 2)。刷り込まれた親由来の情報は受精後も維持され、その個体におけるインプリンティング遺伝子の片親性発現を制御する。しかし、次世代に伝わる生殖細胞系列だけは例外で、胎児期 10.5 から 12.5 日目の始原生殖細胞において両親由来の刷り込み情報がすべて消去され、両アレルのエピジェネティック修飾が等しい状態になる^{7,8)}。その後、雄の個体では胎児期 14.5 日目から出生までに精子形成過程にある精原細胞で新たに雄型の刷り込みが⁹⁾、雌の個体では出生後、卵の成熟過程で新たに雌型の刷り込みが¹⁰⁾おこる。このように、刷り込み、維持、消去の 3

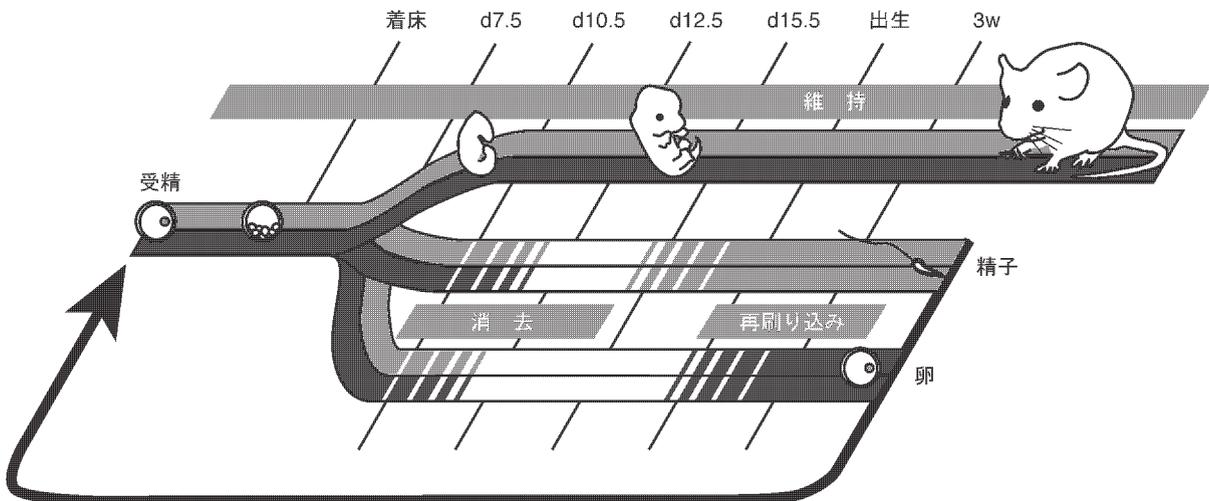


図2 ゲノムインプリンティングの概要

薄い灰色は雄型の刷り込み、濃い灰色は雌型の刷り込みを示している。体細胞では両親由来の刷り込みが維持されるが、生殖細胞系列では刷り込み情報は一旦消去され、それぞれの性別に従った刷り込みが新たにおこる。

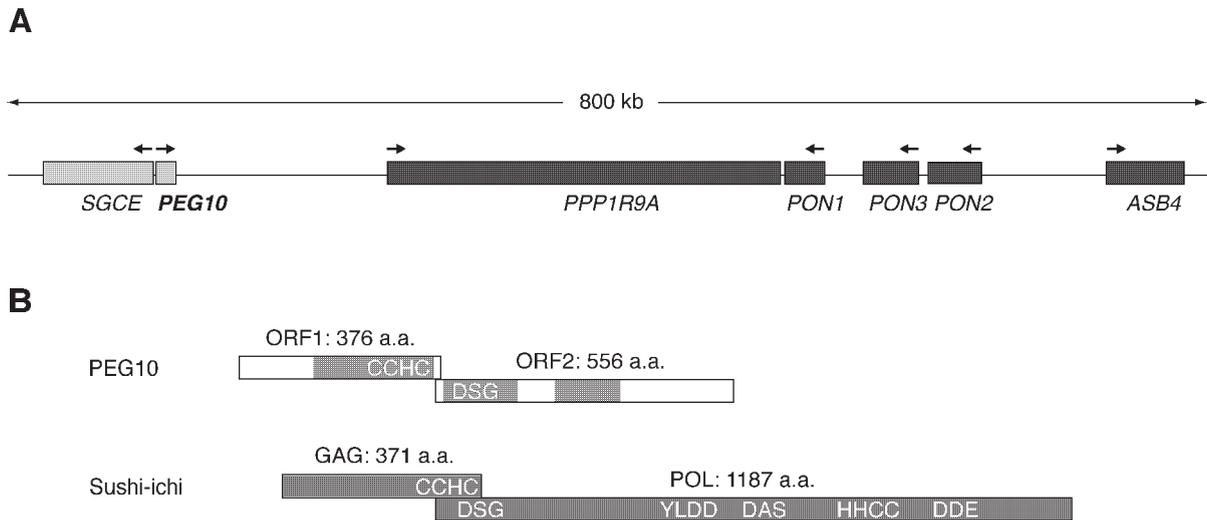


図3 マウスにおける *PEG10* の特徴

- A) *PEG10* 周辺は、1 Mb 近いインプリンティング領域となっている。薄い灰色は父性発現遺伝子、濃い灰色は母性発現遺伝子を表している。
- B) 灰色の場所はそれぞれ Sushi-ichi レトロトランスポソンの GAG、POL タンパクとの相同性がある部分である。*PEG10* も Sushi-ichi と同様に-1フレームシフトを介して ORF1 と 2 の融合タンパクが翻訳される。CCHC: RNA binding motif, DSG: protease active site, YLDD: reverse transcriptase, DAS: RNase highly conserved motif, HHCC: integrase DNA binding motif, DDE: strongly conserved integrase

つの重要なステップが忠実に繰り返されることで各世代の個体が同一な DMR のメチル化パターンを得ることができるのである。

これまで述べてきたように、ゲノムインプリンティングの制御において DMR は非常に重要な役割をもっている。したがって、どのようにゲノム上に新たな DMR が加わるのかは、インプリンティングの起源と進化を考える上で最も注目すべき問題のひとつである。次節では、レトロトランスポソン由来のインプリンティング遺伝子である *PEG10* を含むインプリンティングドメインの比較解析からみてきた、レトロトランスポソンの挿入とゲノムインプリンティングの成立の関係について概説する。

3. レトロトランスポソン由来のインプリンティング遺伝子 *PEG10*

マウス 6 番染色体近位部には比較的大規模なインプリンティング遺伝子クラスターが存在する。そこに哺乳類のゲノムには非常に稀な種類のレトロトランスポソンに由来するインプリンティング遺伝子 *PEG10* がみつかった¹¹⁾。興味深いことに、この遺伝子がコードする 2 つの ORF は、それぞれ LTR 型レトロトランスポソン Sushi-ichi の GAG 領域（ウイルスの構造タンパク質のコード領域由来の配列）および POL 領域（ウイルス酵素群のコード領

域由来の配列）と相同性を有し、しかもレトロトランスポソンの GAG-POL 融合タンパク質が作られるのと同様のフレームシフト機構により ORF1-ORF2 の融合タンパク質が翻訳される（図 3）。*PEG10* のコードするアミノ酸配列は哺乳類の種間で高度に保存されているが、鳥類や爬虫類には遺伝子自体が存在しない。したがって、*PEG10* は哺乳類特異的な特徴に機能する可能性が予想された。そしてノックアウトマウスの解析から、*PEG10* が実際に哺乳類の特徴である胎盤の形成に必須であることが明らかになった¹²⁾。哺乳類の祖先となる動物群の中で、ある 1 個体に偶然おこったレトロトランスポソンの挿入が、胎盤の獲得という哺乳類進化において最も重要な出来事のひとつに決定的な貢献をしたのである。それでは、*PEG10* のもととなるレトロトランスポソンの挿入はといった哺乳類の進化上いつ起きたのであろうか？この領域の比較解析は、哺乳類における胎生の起源の解明に重要であると考え、筆者は真獣類とは別の哺乳類のグループである有袋類、単孔類の相同領域の比較ゲノム解析をおこなった¹³⁾。その結果、当初予想した *PEG10* の起源の問題だけでなく、ゲノムインプリンティングの起源という問題にも新しい発見がもたらされた。

4. 獣類の共通祖先における *PEG10* の獲得と胎盤進化

オーストラリアに生息する有袋類のタマウワビー（小型カンガルー）と単孔類のカモノハシのBACライブラリーをスクリーニングし、*PEG10* 相同領域を含むクローンを分離した。真獣類では、*PEG10* のすぐ隣に *SGCE* (sarcoglycan, epsilon) 遺伝子が存在する。*SGCE* 遺伝子は高等脊椎動物に保存されている遺伝子であるので、この遺伝子の断片をスクリーニングのプロープとして用いた。それぞれのBACをシーケンスしたところ、有袋類にも *SGCE* 遺伝子のすぐ隣に真獣類とアミノ酸配列の高度に保存された *PEG10* の存在が確認された。しかし、単孔類では鳥類や魚類と同様に、*SGCE* 遺伝子はその次の遺伝子 *PPP1R9A* に直接つながっており、*PEG10* に対応する配列が存在しないことが明らかになった。このことから2つのことが推定できる。ひとつは、*PEG10* は約1億7千万年前の単孔類と獣類が分岐後にレトロトランスポゾン（レトロウィルス?）としてゲノムに挿入されたこと、ふたつ目は、挿入されたレトロトランスポゾン遺伝子は約1億6千万年前の有袋類と真獣類の分岐前までに新規機能を有する遺伝子 *PEG10* という現在の形になっていたことである。良く知られているように単孔類は卵生の哺乳類であるので胎盤をもたない。一方、有袋類は胎生であり、真獣類に広くみられる漿尿膜胎盤と比べると効率は悪いが、卵黄嚢胎盤により母子間の栄養輸送をおこなっている。*PEG10* が真獣類タイプの胎盤形成に必要な機能をもつことは明らかであるが、有袋類タイプの胎盤における機能は現在のところ不明である。しかし、有袋類の卵黄嚢胎盤でも *PEG10* は高発現している。*PEG10* は哺乳類における胎生進化の初期段階でどちらのタイプの胎盤の進化にも重要な役割を果たした可能性が考えられるのではないだろうか。

5. *SGCE-PEG10* インプリンティングドメインの起源

これまでの研究から、ゲノムインプリンティングは有袋類にも存在することがわかっている¹⁴⁻¹⁶。しかし、単孔類ではみつからないため、正確に言えばゲノムインプリンティングは哺乳類の中でも真獣類と有袋類に特異的であると言うべきかもしれない。今回の解析で、有袋類には、真獣類と同様 *PEG10* が存在することがわかった。真獣類では *PEG10* 周

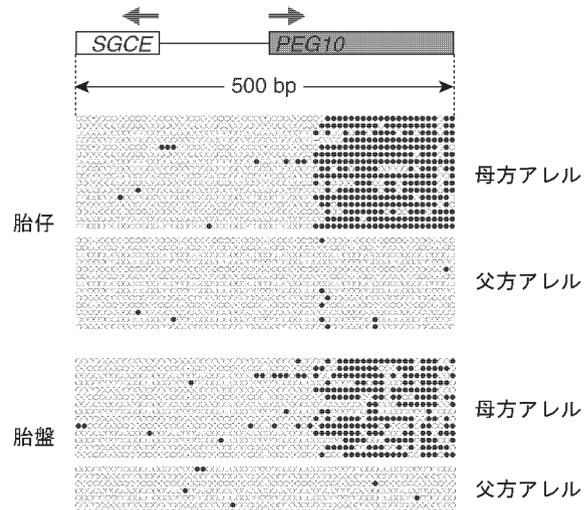


図4 ワラビー *PEG10* プロモータ領域のDNAメチル化状態

黒丸はメチル化されたCpG、白丸はメチル化されていないCpGを示している。マウスやヒトと異なりワラビーでは *PEG10* 側だけが母方アレル特異的にメチル化されたDMRとなっている。

辺に1Mbにおよぶ広範囲のインプリンティング遺伝子クラスターが存在するが¹⁷、それでは有袋類のこの領域のインプリンティングはどうなっているのだろうか?そこで筆者は、真獣類において典型的な片親性発現を示す *PEG10* および両隣の *SGCE* と *PPP1R9A*、さらに下流の *ASB4* の4つのインプリンティング遺伝子について、有袋類における相同遺伝子の発現パターンを解析した。一塩基多型を利用して父親・母親由来のアレル別の発現量を定量したところ、予想外到有袋類では *PEG10* のみがインプリンティングを受けることが明らかになった。*SGCE* は *PEG10* と逆向きに転写され、それぞれの転写開始点はわずか200bp程度しか離れていないのに両親性発現を示した。真獣類では全く同じ位置関係にあって *SGCE* は *PEG10* と同様に父性発現を示すことから、この結果は全く予想外であった。

真獣類では、*SGCE*、*PEG10* の両遺伝子のプロモータ領域を含むCpGアイランド全体が、母方アレルで特異的にDNAメチル化されている。これにより *SGCE* と *PEG10* の母方アレルからの発現が抑制されていると考えられている。有袋類にも同じ場所にCpGアイランドが存在している。DNAメチル化状態を解析したところ、驚いたことに、一続きのCpGアイランドの途中ではっきりとメチル化の境界ができ、*PEG10* 側のみが母方アレル特異的にメチル化されていた(図4)。このDNAメチル

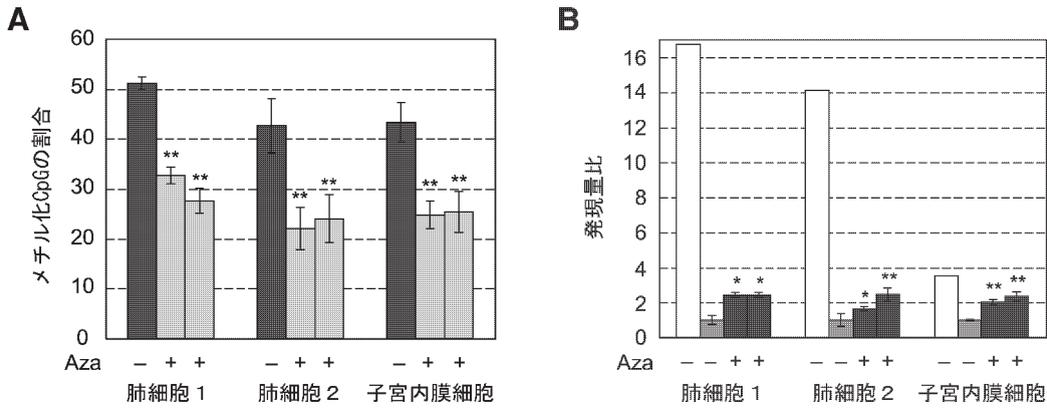


図5 DNAメチル化阻害剤による *PEG10* DMR のメチル化と発現の変化

- A) DNAメチル化阻害剤 (Aza: 5-アザシチジン) の添加により *PEG10* DMR のメチル化が有意に低下している。
- B) 白いバーは薄い灰色で示した母方アレルからの発現量を1とした時の父方アレルからの発現量比を、濃い灰色のバーはDNAメチル化が低下した状態の母方アレルからの発現量比をそれぞれ示している。

化パターンはなぜ *PEG10* のみが父親性発現をするかを良く説明してくれる。実際にこのDNAメチル化が母親性アレルの発現抑制に関係するかどうかを確かめるため、ワラビーの子宮内膜および肺由来の初代培養細胞でDNAメチル化阻害剤の5-アザシチジン (Aza) 処理実験を行った (図5)。その結果メチル化レベルの低下に伴い、抑制されている母方アレルからの *PEG10* の発現量の上昇が確認された。有袋類においても *PEG10* の父性発現にDNAメチル化が重要な役割をはたしているのである。

さて、ここでニワトリ、カモノハシ、ワラビー、マウス、ヒトの *SGCE* のプロモータ領域の CpG の割合のグラフを見ていただきたい (図6)。カモノハシ (単孔類)、ニワトリ (鳥類) でも、もともと *SGCE* のプロモータ領域は CpG アイランドになっているが、ワラビー (有袋類)、マウス、ヒト (真獣類) の *PEG10* が存在する種においては *PEG10* のプロモータ領域まで CpG アイランドが広がっていることがわかんと思う。真獣類では CpG アイランド全体が DMR となっているが、有袋類では *PEG10* のプロモータ領域の CpG アイランドのみ、すなわちレトロトランスポゾンの挿入によって増えた *PEG10* の CpG アイランド部分のみが DNAメチル化の対象となっていたのである。この事実は、レトロトランスポゾンの抑制に由来したと考えられる *PEG10* プロモータ領域の DNAメチル化が、この遺伝子のゲノムインプリンティングの起源になったことを示唆している。筆者はこの領域がレトロトランスポゾンの LTR に相当する部位であった可能性を考えている。真獣類では DNAメチル化の範囲

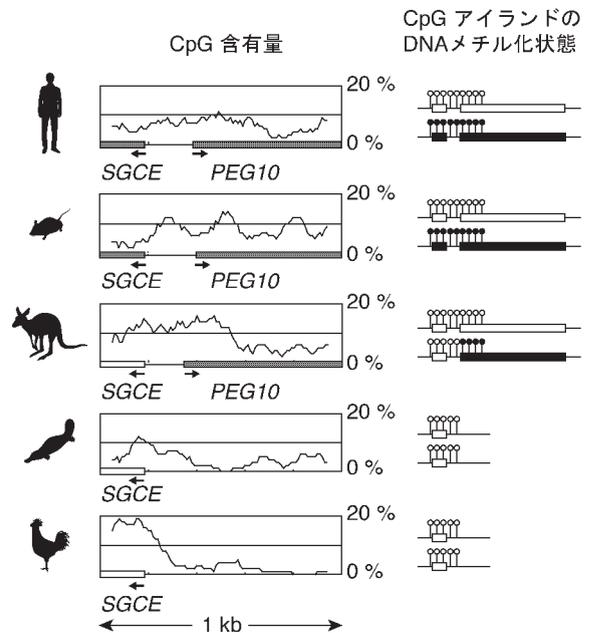


図6 *PEG10* の挿入に伴う CpG アイランドの拡大
高等脊椎動物の系譜にそって、それぞれの代表種における *SGCE* プロモータ領域の CpG の割合をグラフで示した。*PEG10* の存在する種では CpG アイランドが拡大している。*PEG10* は単孔類の分岐した後、獣類の祖先に挿入した。有袋類では *PEG10* 側のみ DMR となっているが、真獣類では CpG アイランド全体が DMR となっている。

が *SGCE* のプロモータ領域まで拡張したため、*SGCE* とさらには周辺の遺伝子を巻き込んだインプリンティング領域の形成につながったのだと考えられる (図6, 7)。インプリンティング領域は DMR と幾つかのゲノム機能単位の組み合わせとい

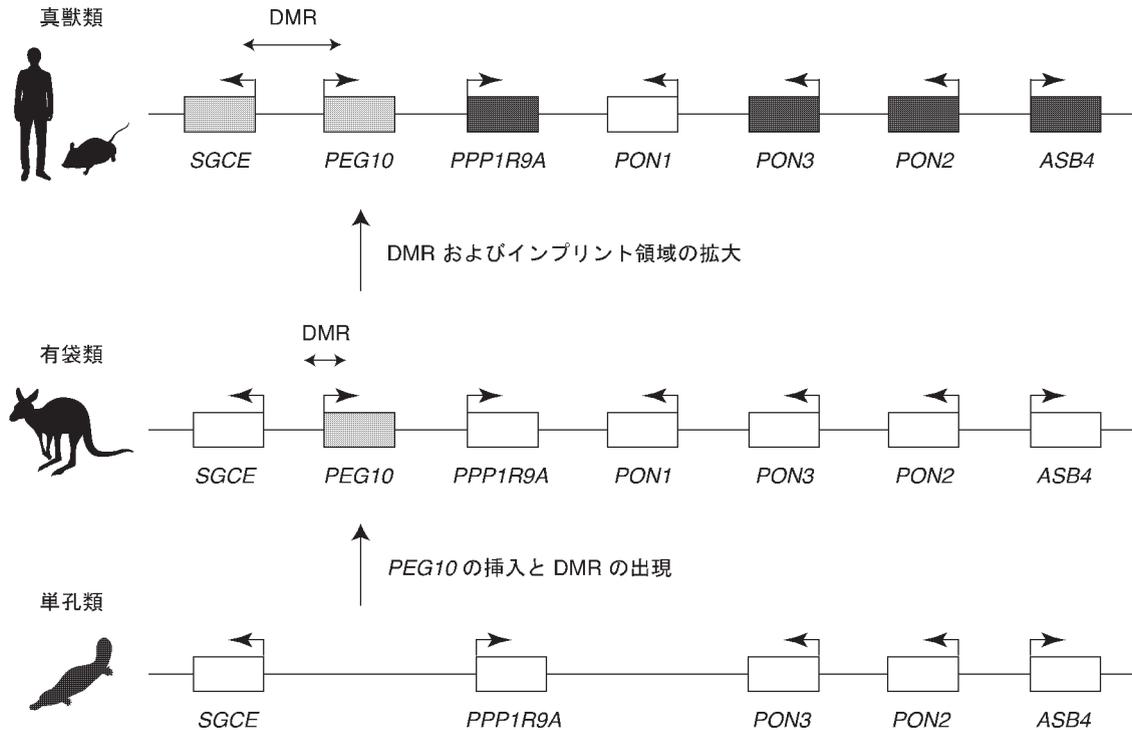


図7 SGCE-PEG10 インプリンティングドメインの進化の予測図

白色で示した遺伝子は両親性発現, 薄い灰色で示した遺伝子は父性発現, 濃い灰色で示した遺伝子は母性発現であることを表している。

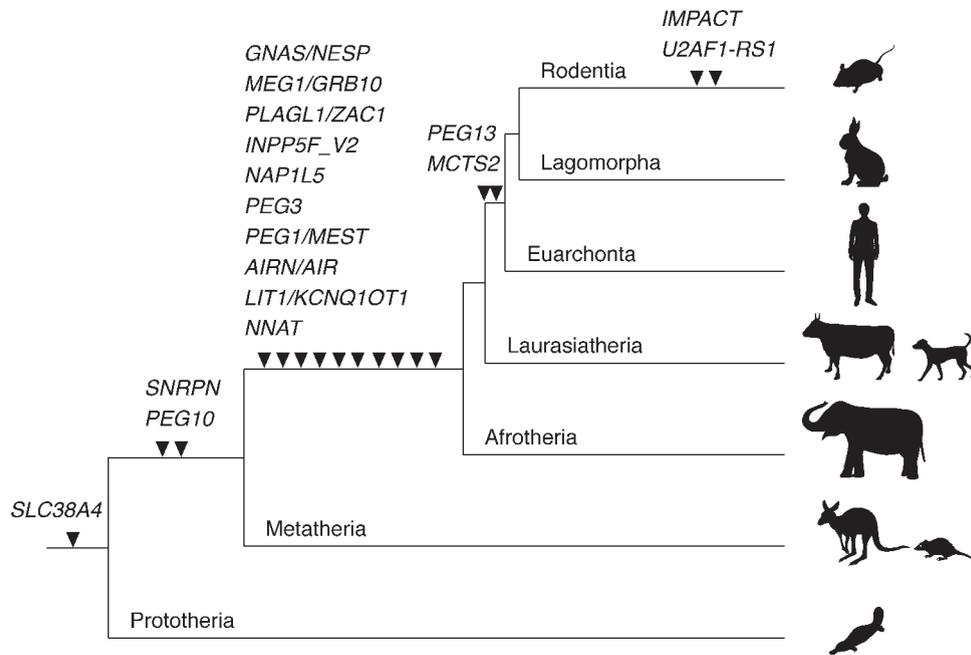


図8 マウスのインプリンティング領域において DMR を形成する CpG アイランドが出現したタイミング

黒い三角形は新規 CpG アイランドが現れた数と時期を表しており, 遺伝子名は関連するインプリンティング遺伝子/領域を示している。

う思いのほか簡単な条件で成立しうることは簡単に前述したが、他の総説にも述べられているのでそれらを参考にして欲しい¹⁸⁾。

6. 新規 CpG アイランドの獲得：インプリンティング進化のカギ

前節で説明したとおり、*SGCE-PEG10* インプリンティングドメインにおいてはレトロトランスポソンの挿入により CpG アイランドが拡大し、そこが DMR となったと考えられる。それでは、別のインプリンティングドメインの DMR はどのように哺乳類のゲノムに獲得されたのか？この問いに対するヒントを得るため、筆者はマウスやヒトで DMR となっている約20カ所の CpG アイランドが、進化上どこまで保存されているかについてデータをまとめた¹⁹⁾。その結果、興味深いことにほとんどの CpG アイランドが哺乳類の進化の過程で新たに現れたことがわかった (図8)。すべての領域において何かしらの外来 DNA の挿入があったことを示す証拠が残っているわけではないが、それでも半数近くの DMR は先に述べたレトロトランスポソンに加えてレトロ遺伝子の挿入をきっかけとして獲得されたと考えられる。このことから、おそらく何らかの外来 DNA の挿入をきっかけとしてゲノム中に新規 CpG アイランドが出現することが、哺乳類のインプリンティング領域の進化に重要な DMR の獲得において、普遍的なカギとなるゲノム変化であるといえるだろう。

7. おわりに

本総説では、レトロトランスポソン由来の遺伝子 *PEG10* やその他の DMR の起源に関する比較ゲノム研究から明らかになってきた、レトロトランスポソンを含む外来 DNA の挿入とゲノムインプリンティング成立の関連性について概説した。外来配列の挿入、新規 CpG アイランドの出現、DMR の成立という3つのイベントがインプリンティング領域の進化する過程において重要な一部分であることは明らかであるが、これらの現象がどのようなメカニズムで結びついているのかはまだあまりわかっておらず、今後の課題として残っている。

本文中でも述べたが、哺乳類の進化の過程で新たな CpG アイランドが突然出現した例が幾つもみつかった。CpG アイランドは様々なエピジェネティック修飾のプラットフォームとして遺伝子発現

制御に重要な役割をもつことが多い。したがって、外来配列の挿入がひきがねとなる新規 CpG アイランドの獲得は、種ごとに異なるゲノム/エピゲノム機能の複雑化につながる可能性がある。哺乳類のゲノム配列の半分近くはレトロトランスポソンなどの外来の反復配列が占めており、種特異的なものも多く知られている。われわれ哺乳類は、このような外来 DNA の一部を新たなゲノム機能のソースとしてうまく利用することで、比較的短期間に爆発的な多様性を獲得したのかもしれない。

8. 謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金「若手研究 (スタートアップ)」, 「若手研究(B)」および日本学術振興会海外特別研究員制度の一環として行われた。本研究を遂行するにあたり有益な御助言と御指導を賜った東京医科歯科大学難治疾患研究所の石野史敏教授、メルボルン大学動物学分野の Marilyn Renfree 教授に深く感謝申し上げる。

参考文献

- 1) Surani, M. A., Barton, S. C. & Norris, M. L. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* **308**, 548-550 (1984).
- 2) McGrath, J. & Solter, D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* **37**, 179-183 (1984).
- 3) Mann, J. R. & Lovell-Badge, R. H. Inviability of parthenogenones is determined by pronuclei, not egg cytoplasm. *Nature* **310**, 66-67 (1984).
- 4) Hark, A. T. *et al.* CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* **405**, 486-489 (2000).
- 5) Fitzpatrick, G. V., Soloway, P. D. & Higgins, M. J. Regional loss of imprinting and growth deficiency in mice with a targeted deletion of KvDMR1. *Nat Genet* **32**, 426-431 (2002).
- 6) Umlauf, D. *et al.* Imprinting along the Kcnq1 domain on mouse chromosome 7 involves repressive histone methylation and recruitment of Polycomb group complexes. *Nat Genet* **36**, 1296-1300 (2004).
- 7) Lee, J. *et al.* Erasing genomic imprinting memory in mouse clone embryos produced from day 11.5 primordial germ cells. *Development* **129**, 1807-

- 1817 (2002).
- 8) Hajkova, P. *et al.* Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mech Dev* **117**, 15-23 (2002).
 - 9) Ueda, T. *et al.* The paternal methylation imprint of the mouse H19 locus is acquired in the gonocyte stage during foetal testis development. *Genes Cells* **5**, 649-659 (2000).
 - 10) Obata, Y. & Kono, T. Maternal primary imprinting is established at a specific time for each gene throughout oocyte growth. *J Biol Chem* **277**, 5285-5289 (2002).
 - 11) Ono, R. *et al.* A retrotransposon-derived gene, PEG10, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21. *Genomics* **73**, 232-237 (2001).
 - 12) Ono, R. *et al.* Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat Genet* **38**, 101-106 (2006).
 - 13) Suzuki, S. *et al.* Retrotransposon silencing by DNA methylation can drive mammalian genomic imprinting. *PLoS Genet* **3**, e55 (2007).
 - 14) Killian, J. K. *et al.* M6P/IGF2R imprinting evolution in mammals. *Mol Cell* **5**, 707-716 (2000).
 - 15) O'Neill, M. J., Ingram, R. S., Vrana, P. B. & Tilghman, S. M. Allelic expression of *IGF2* in marsupials and birds. *Dev Genes Evol* **210**, 18-20 (2000).
 - 16) Suzuki, S. *et al.* Genomic imprinting of *IGF2*, p57 (KIP2) and PEG1/MEST in a marsupial, the tammar wallaby. *Mech Dev* **122**, 213-222 (2005).
 - 17) Ono, R. *et al.* Identification of a large novel imprinted gene cluster on mouse proximal chromosome 6. *Genome Res* **13**, 1696-1705 (2003).
 - 18) Kaneko-Ishino, T., Kohda, T., Ono, R. & Ishino, F. Complementation hypothesis: the necessity of a monoallelic gene expression mechanism in mammalian development. *Cytogenet Genome Res* **113**, 24-30 (2006).
 - 19) Suzuki, S., Shaw, G., Kaneko-Ishino, T., Ishino, F. & Renfree, M. B. The evolution of mammalian genomic imprinting was accompanied by the acquisition of novel CpG islands. *Genome Biol Evol* **3**, 1276-1283 (2011).
-

Origin and Evolution of Genomic Imprinting in Mammals

Shunsuke SUZUKI

Epigenomics Division, Frontier Agriscience and Technology Center, Faculty of Agriculture,
Shinshu University

Summary

Genomic imprinting is a unique epigenetic regulation inducing monoallelic expression to subset of genes depending on the parental origin. One clear advantage of diploidy, having two sets of chromosomes derived from father and mother, is that phenotypic effects of recessive mutations can be suppressed by the other non-mutated allele. However, such advantage is lost in imprinted genes since one of two copies of imprinted genes is not expressed. Genomic imprinting is widespread in mammals, but has not been found in birds and reptiles. Therefore, why and how genomic imprinting arose and has been conserved in mammalian evolution are of great interest. There are three subgroups in mammals called monotremes, marsupials and eutherians and each group take different reproductive strategies. Monotremes is oviparous. Marsupials and eutherians are both viviparous, but the chorio-vitelline placenta in marsupials is less efficient in nutritional transfer and short-lived than the chorio-allantoic placenta which most eutherians form. So marsupials give birth at much earlier developmental stage than eutherian neonates. Because genomic imprinting is conserved only in viviparous mammals and some imprinted genes play crucial roles for embryonic growth and placentation, it has been hypothesized that the evolution of genomic imprinting was related to the evolution of mammalian viviparity. Therefore, the comparison of imprinted regions and mechanism between marsupials and eutherians is essential to investigate the origin, evolution and biological significance of genomic imprinting. In this review, I would like to introduce and discuss about recent findings from the comparative studies of imprinted regions including marsupials and monotremes.