

課題番号 90

マウス胚発生過程における ヒストン修飾と DNA メチル化のダイナミクス

[1] 組織

代表者：望月 研太郎

(University of British Columbia)

対応者：松居 靖久

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：該当無し

研究費：物品費 20 万円

[2] 研究経過

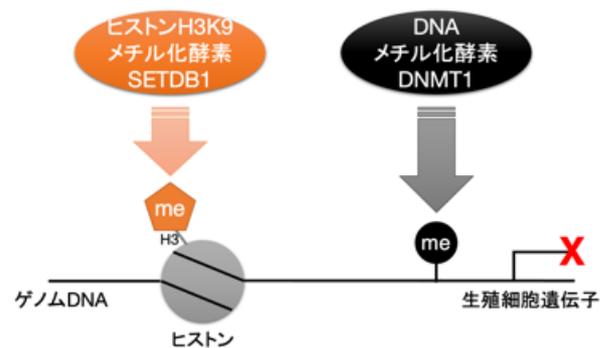
ヒトを含む哺乳動物では、生殖細胞が唯一、精子または卵子を形成した後に、受精を経て世代の継承を保証する。マウスにおいて、生殖細胞は胎齢 7 日頃のエピプラストの一部から出現し、胚発生に伴い、胎仔の内部を移動して生殖巣に到達する。この間、生殖細胞では全ゲノム的に DNA のメチル化が消去され、それに応答するように様々な生殖細胞特異的な遺伝子群が発現上昇する。

生殖細胞遺伝子は、減数分裂や精子・卵子形成などの生殖細胞としての発生分化過程に関与する一連の遺伝子群であり、現在約 140 個の遺伝子が同定されている。興味深いことに、生殖細胞遺伝子群は各種の腫瘍細胞でも高い発現が認められることから、生殖細胞遺伝子群の異所的な発現は腫瘍化のリスクとの関連が強く示唆されている。さらに、生殖細胞の発生過程においても、各生殖細胞遺伝子の発現上昇のタイミングが極めて重要であり、早熟な発現は不妊の原因になることが明らかになっている。

生殖細胞遺伝子群を発現抑制する機構として、DNA メチル化に加え、ヒストン H3K9me3 修飾が重要であることが、代表者らによって、主に培養細胞を用いた試験管内モデル系で明らかとなってきたが、それらの抑制機構が実際の胚発生過程でも働くか否か、また、機構間の相互作用については検証と比較の必要がある。

本研究では、代表者と加齢研の受け入れ教員である松居靖久教授が過去に同定したヒストンメチル化酵

生殖細胞遺伝子群の異所的・早熟発現を抑制するメカニズム



実際の発生過程で、各修飾の順序やクロストークは？

素 SETDB1 が調節するヒストン H3K9me3 修飾、ならびに DNA メチル化酵素 DNMT1 が調節する DNA メチル化の両者間でのクロストーク（ある分子・経路が作用するとき他の分子・経路と影響し合うこと）を実際の胚発生過程で明らかにすることを目的とした（上図）。

なお、下記の通り、研究打ち合わせをメールまたはスカイプを用いて行った。

- 打ち合わせ実施日：(1) 2021 年 7 月 8 日
(2) 2021 年 9 月 14 日
(3) 2021 年 11 月 8 日
(4) 2022 年 2 月 18 日

[3] 成果

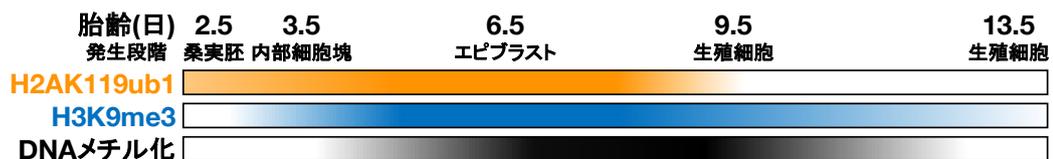
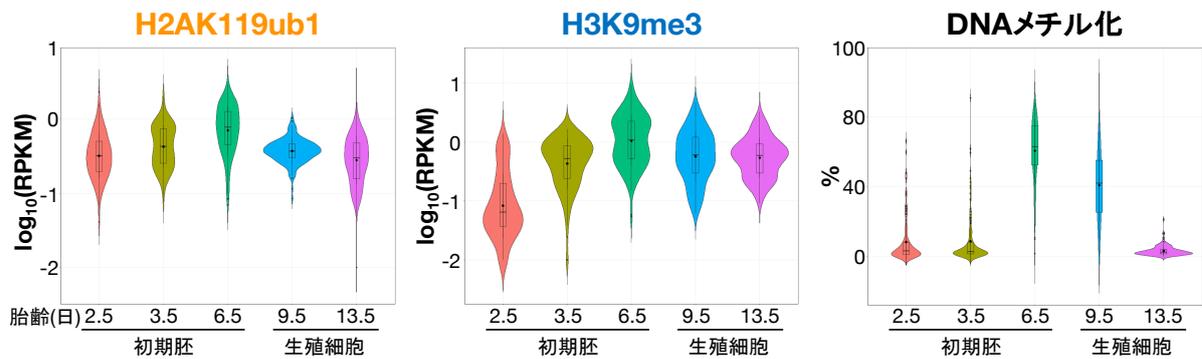
(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

上述の背景から、約 140 個の生殖細胞遺伝子群に着目して、各エピジェネティック修飾のダイナミクスを、通常の発生過程において、まず明らかにすることを試みた。胎齢 2.5 日から 13.5 日の間で ChIP シークエンスおよび全ゲノム DNA メチル化解析を行い、(あるいは、既に公開データが存在する場合はそれらを用いて、) ヒストン H3K9me3、並びにそれと関連するヒストン H2AK119ub1 (モノユビキチン化) および DNA メチル化の修飾度合いをそれぞれ調べた。その結果、生殖細胞遺伝子群の転写開始点付近において、胎齢 2.5 日から 6.5 日の初期胚発生過程で、まず

H2AK119ub1、次にH3K9me3、最後にDNAメチル化が蓄積することを発見した(下図)。また、これらのエピジェネティック修飾がいずれも消失する胎齢13.5日の生殖細胞(下図)で生殖細胞遺伝子群が発現上昇することから、それぞれの修飾の発現抑制への寄与が強く示唆された。

生殖細胞遺伝子座におけるヒストン修飾とDNAメチル化のダイナミクス



(3-2) 波及効果と発展性など

本研究では、実際の発生過程で生殖細胞遺伝子群の異所的あるいは早熟な発現を抑制するメカニズムにおいて、ヒストン修飾とDNAメチル化がどのような関係性で働くかを明らかにできる。さらに、ヒストン修飾がDNAメチル化に与える影響、または、DNAメチル化がヒストン修飾に与える影響を評価し、両修飾間でのクロストークの全容を記述する。本研究で得られた知見は、将来的に腫瘍や不妊の原因究明、予防や治療の新たな足がかりとなることが期待される。

[4] 成果資料

現在、引き続き解析段階にあるため、該当するような成果はない。