

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23770010
研究課題名（和文） 飢餓ストレス依存的エピジェネティック応答機構とその非メンデル遺伝の解析
研究課題名（英文） Starvation dependent epigenetic change and its inheritance
研究代表者 成 耆鉉（SEONH, KI-HYEON） 独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学研究室・客員研究員 研究者番号：40425632

研究成果の概要（和文）：

本研究において、私は、栄養ストレスがショウジョウバエヘテロクロマチン形成に大きな影響を与えていることを見出した。特に、遺伝子マイクロ発現アレイの解析の結果、栄養ストレス依存的エピゲノム制御において、dATF-2 が中心的な働きをしていることを示唆する結果を得ることができ、栄養ストレスによる次世代への影響の分子メカニズムに迫る大きな手がかりを得ることができた。

研究成果の概要（英文）：

I revealed that nutrition stress affects heterochromatin formation. Gene expression array analysis showed that dATF-2 might play a central role in inheritance of stress dependent epigenome change.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：epigenetics, drosophila melanogaster, dATF-2, stress

1. 研究開始当初の背景

ストレスとエピジェネティック遺伝に関する研究は、植物においていくつかの報国があるが、動物においてはほとんどないのが現状である。ATF-2 は、私が所属する研究室で最初に同定された転写因子で、ATF/CREB ファミリーのメンバーの一つである。ATF-2 は種々

のストレスにより、ストレス応答性キナーゼ p38/JNK を介して、リン酸化され、活性化される。私は、ショウジョウバエ転写因子 dATF-2 がヘテロクロマチン形成に必要で、熱ストレス依存的なヘテロクロマチン形成の変化が dATF-2 経路を介して行われていることを見いだした。また、dATF-2 依存的なヘテロクロマチンの変化が次世代に受け継がれ

ることを発見した。

さらに、dATF-2 変異染色体をもつ親世代と、その親由来の dATF-2 変異染色体を持たない子世代の遺伝子発現アレイ解析を行ったところ、親子両世代で 遺伝子発現の増加を示した遺伝子を同定することが出来た。見いだされた遺伝子のうちの多く（全体の 18%）が代謝系の遺伝子であった。この結果は、いくつかの代謝関連遺伝子は dATF-2 依存的なエピジェネティック制御を受け、その変化が次世代へも反映されることを示唆している。

2. 研究の目的

親の外部環境ストレスによって変化した形質が、次世代個体へと遺伝する事ができるかは、癌、精神疾患などの多様な疾患のみならず、進化のプロセスにも関連する、重要な遺伝学的問題である。個々の生物種の生存でき得る環境条件は非常に限定的であるが、この変化に富む地球上で、生命は様々な戦略で適応し、その生活圏を広げている。そして、生物がどのようにして環境に適応し、生存圏を広げてきたのかは非常に興味深いテーマである。植物では、温度変化 などによって生じる形質変化が、次世代に遺伝する現象が知られており、エピジェネティックな現象であることが分かりつつある。しかし昆虫や動物では、このような現象の明確な例は、報告されておらず、遺伝子レベルでの解析例もない。動物では、環境ストレスや栄養状態などの影響が、次世代に遺伝されるのではないかという論文もあるが、遺伝子レベルでのデータが示されていないため、まだ一般に受け入れられていないのが現状である。

最近、ようやく、ラットとマウスに高脂肪餌、低タンパク質餌を与えると、次世代の代謝状

態、遺伝子発現に変化が現れることが報告され (Ng ら、Nature, 2010; Carone ら、Cell, 2010)。しかしながら、そのような現象における分子機構については全くわかっていない。

ショウジョウバエの唾腺染色体上における dATF-2 の存在場所を、抗体染色で解析した結果、dATF-2 がヘテロクロマチン上のみならず、ユークロマチン領域の特異的部位でも、HP1（メチル化ヒストンに結合するタンパク質）と共局在することを見出している。この結果は、ユークロマチン領域に局在する、少なくとも幾つかの dATF-2 標的遺伝子は、エピジェネティックな制御を受けていることを示唆している。どのような遺伝子の発現がストレスによって変化し、次世代に遺伝し得るかを理解するために、このような標的遺伝子を同定することが重要である。

本研究では、栄養ストレスが、ショウジョウバエのエピゲノム変化にどのように影響を与えるのかを明らかにし、そのメカニズムに迫っていくことを目的とした。

3. 研究の方法

栄養ストレスとヘテロクロマチン形成における関係性を明らかにし、ストレス条件の最適化をはかる。また、dATF-2 の欠失突然変異体を作製し、栄養ストレスにおける遺伝子発現への影響を、遺伝子マイクロアレイ解析を通して、ストレス依存的なエピゲノム調節を受ける遺伝子領域の同定を試みる。

4. 研究成果

本研究ではまず、栄養ストレスが、ヘテロクロマチン形成に影響することを見出した。また、そのような効果は、インシュリンシグナル経路のコンポーネントの変異によっても同様の効果を得ることができた。本研究をさらに進めるため、dATF-2 ノックアウトショウ

ジョウバエ系統の樹立を試み、dATF-2 完全欠失系統の作製に成功した。栄養ストレスによる次世代の影響を調べるため、異なる栄養下で飼育した個体を親に持つ子を用いて、遺伝子発現マイクロアレイ解析を行ったところ、多くの代謝に関係する遺伝子の発現が変化していることが確認され、さらには、このような変化は dATF-2 変異体では起こらなかったことから、栄養ストレスによる次世代への影響に dATF-2 が中心的な役割を担っていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

①Seong KH, Ishii S.
Su(fu) switches Rdx functions to fine-tune hedgehog signaling in the *Drosophila* wing disk
Genes to Cells 18(1), 66-78, 2013 (査読有)

②Seong KH, Maekawa T, Ishii S.
Inheritance and memory of stress-induced epigenome change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors
Genes to Cells 17(4), 249-163, 2012 (査読有)

③Seong KH, Li D, Shimizu H, Nakamura R & Ishii S.
Inheritance of Stress-induced, ATF-2-Dependent Epigenetic Change.
Cell. 145(7), 1049-1061, 2011. (査読有)

[学会発表] (計1件)

①成耆鉉、李棟、中邑亮一、石井俊輔
ショウジョウバエにおけるストレス依存的エピジェネティック制御とその遺伝の解析
第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月11-14日、福岡

[図書] (計3件)

①Seong KH, Maekawa T, Ishii S.

Chapter 6 Inheritance of stress-induced epigenetic changes mediated by the ATF-2 family of transcription factors
Stress-Induced Mutagenesis, David Mittelman(Ed), Springer-Verlag New York Inc., 103-118, 2013

②成耆鉉、前川利男、石井俊輔
「環境・栄養ストレスによるエピジェネティック変化の遺伝と疾患」
内分泌・糖尿病・代謝内科 2012年8月号 Vol.35 No.2 135-140

③成耆鉉、石井俊輔
「ストレスによるエピゲノム変化とその遺伝」
実験医学 2011年11月号 Vol.29 No.18 2987-2989

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成 耆鉉 (SEONH, KI-HYEON)

独立行政法人理化学研究所・石井分子遺伝学

研究室・客員研究員

研究者番号：40425632

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし