

令和元年6月25日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07429

研究課題名(和文) 世代を超えたエピジェネティックな情報伝達に関わるヒストン修飾の探索

研究課題名(英文) Transgenerational inheritance of glucose condition through males in *Drosophila melanogaster*

研究代表者

向 正則 (Masanori, Mukai)

甲南大学・理工学部・教授

研究者番号：90281592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ショウジョウバエの父親の低グルコース環境が、子の発生に与える影響を調べる実験系の開発を試み、父親の栄養環境が子の発生速度に影響を与えることが判明した。エピジェネティックな遺伝子発現制御に関わるPolycomb (Pc) 遺伝子を精子形成過程でノックダウンさせ、Pcが父親由来の栄養情報の伝達に影響を与えるかを検討した結果、Pcのノックダウンにより父親の栄養環境の子に対する影響が抑制されることが判明した。低グルコース環境が精原細胞中のヒストン修飾レベルに影響を与えることがわかった。これらの結果から、Pcを中心としたエピジェネティックな制御が父から子への栄養情報の伝達に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトを含めた哺乳類において、栄養環境の情報が母親から子に伝わることが知られている。この情報伝達が子の疾病のリスクになることが知られている。この伝達に生殖細胞が重要な働きをもつが、その仕組みには不明な点が多い。本研究において、モデル生物、ショウジョウバエを用いて、栄養情報が世代間で伝達されること、雄がその伝達に関わること、世代間の情報伝達に関わる遺伝子の候補が判明した。本研究で得られた遺伝子、ヒストン修飾が、将来的に、疾病のリスクファクターの理解に貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To study the molecular mechanism of the transgenerational inheritance of nutritional environment in *Drosophila melanogaster*, we investigated whether the growth of the offspring was affected when the fathers had been grown in the medium containing low glucose. We found that the nutritional environment of the fathers affected the growth patterns of the offspring. RNAi-mediated knockdown of Polycomb (Pc) in germline cells suppressed the effects on the offspring from the fathers. Furthermore, we found that the levels of histone modification in spermatogonial cells were affected by low glucose environment. These results suggested that the nutritional information was transmitted to next generation through males, and the Pc-mediated epigenetic regulation may be involved with the transgenerational transmission of nutritional information in *Drosophila*.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：栄養 エピジェネティクス 生殖細胞 ヒストン修飾

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含めた哺乳類において、栄養条件などの環境情報が母親から子に伝わることが知られている。この栄養条件が子の遺伝子発現に影響を与え、肥満や糖尿病など疾病のリスクの一つになることが報告されており (McMillen and Robinson, 2005) 貧栄養状態あるいは栄養過剰な環境が子の将来的な健康状態に影響を与えることが知られている。この世代間の情報伝達には、遺伝情報の変化を伴わず、エピジェネティックな遺伝子発現制御が関与すると考えられる。最近、同様の現象がショウジョウバエでも確認された (Buescher et al., 2013)。過剰なスクロースを含む高カロリーな餌で母親を飼育すると、F1, F2 世代の子の代謝状態、代謝に関わる遺伝子の発現状態が変化することが明らかになっている。ショウジョウバエにおいて、母親の体内で子の発生はほとんど進行しないことから、栄養条件がなんらかの形で、おそらく配偶子 (卵、精子) を介して、次世代に伝わる可能性が考えられる。

従来、生殖細胞が遺伝情報を次世代に伝えることが知られている。これに対して、生殖細胞が環境情報を次世代に伝達する現象に対する研究は少ない状況であった。この分子機構の解析が、生殖細胞の新たな機能を探る基礎になると予想できる。しかし、どのような分子機構で配偶子が栄養情報を次世代に伝えるか不明な状況であった。

2. 研究の目的

上述の実験系においては、過剰な栄養条件が母親を介して子に与える影響を調べている。ショウジョウバエにおいては、成熟卵を介して様々な生体分子が母性供給され、子の発生に強い影響を与える。このことから、この実験系では、将来的に、環境情報の伝達に関わるエピジェネティックな遺伝子発現制御の実態やその分子機構の解析が困難になると予想された。また、上述の研究は、ヒトの肥満モデルとしてショウジョウバエを利用した研究であり、ショウジョウバエが自然界では遭遇し得ない高カロリー条件を使った研究である。そこで本研究では、研究の視点を変えて、父親の生育環境、特に低グルコース環境が、子の発生に与える影響を調べる実験系の開発を試みた。

3. 研究の方法

父親を、1世代の間低グルコースを含む餌で飼育し、得られた雄を、通常のグルコースを含む餌で飼育した雌と交配し、F1の幼虫が蛹に成長するまでの時間にどのような影響を与えるか調べた。栄養情報の世代間伝達に関わる遺伝子を探索するために、エピジェネティックな制御因子に注目し、生殖細胞中でノックダウン実験を行った。また、低グルコース環境で飼育した雄の精巢の免疫組織化学染色を行い、低グルコース環境がヒストン修飾に与える影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 栄養情報の世代間伝達を解析する実験系の開発

低グルコースを含む餌で飼育した父親と通常の餌で飼育した父親をそれぞれ、通常のグルコースを含む餌で飼育した雌と交配し、F1の発生に対する影響を調べた。その結果、F1の hatching の割合には、父親の栄養環境が顕著な影響を与えないのに対して、父親の栄養環境が F1 幼虫の発生速度に影響を与える傾向が判明した。また、F2の幼虫の発生速度にも、弱いながら影響を与える傾向がみられた。これらの結果から、父親の低グルコース環境が次世代の子の発生に影響を与える可能性が示唆された。この研究により、栄養情

報の世代間伝達を解析するための簡便な方法の開発に成功した。

(2) 栄養情報の世代間伝達に関わる遺伝子の探索

上述の解析系を用いて世代間の情報伝達に関わる遺伝子の探索を試みた。エピジェネティックな遺伝子発現制御に関わる制御因子に注目して解析を試みた。生殖細胞中で遺伝子発現を誘導できる Nanos-Gal4 ドライバー系統を用いて、ヒストンアセチル化に関わる CBP に対する RNAi を発現させ、ノックダウンを行い、同時に、低グルコース環境で飼育した。この CBP ノックダウン雄を正常な雌と交配し、F1 幼虫の発生に対する影響を調べた結果、コントロールと同様に、父親の低グルコース環境が F1 の発生に影響が見られることが分かった。次に、ヒストンメチル化に関わる *Polycomb (Pc)* 遺伝子を精子形成過程でノックダウンさせ、Pc が父親由来の栄養情報の伝達に影響を与えるかを検討した。その結果、Pc のノックダウンにより父親の栄養環境の F1 に対する影響が抑制されることが判明した。

(3) 低グルコース環境の精原細胞中のヒストン修飾に対する影響

低グルコース環境で飼育した雄の精巣中の精原細胞中のヒストン修飾レベルを調べた結果、通常のグルコース環境で飼育したものと比較して、低グルコース環境がヒストンアセチル化レベルに影響を与えることがわかった。これらの結果から、Pc を中心としたエピジェネティックな制御が父から子への栄養情報の伝達に関与する可能性が示唆された。

(4) 始原生殖細胞中の遺伝子発現活性化に関わるエピジェネティックな制御因子 CBP の解析

ショウジョウバエの初期胚の後極には生殖質と呼ばれる特殊な細胞質が局在しており、始原生殖細胞 (PGC) の形成、分化に必要な母性因子が含まれていることが知られている。これまでに母性因子 Mamo が PGC に供給され、生殖細胞性遺伝子である *vasa* 遺伝子の発現活性化に関わること、また、Mamo タンパク質の C₂H₂ 型 Zn フィンガードメインを含む断片化タンパク質 (MamoAF) が *vasa* 遺伝子の発現を強く活性化することが明らかになっている。しかし、その発現活性化のメカニズムは不明な点が多い状況である。この分子機構を解析することを目的として、分子遺伝学および生化学的な解析を行った結果、MamoAF が *vasa* 遺伝子座のイントロン中の特定の配列に結合すること、また、MamoAF がこの標的配列のヒストン修飾 (H3K27ac) のレベルを高めること、H3K27ac 修飾に関わる母性 CBP 活性が PGC 中における *vasa* 遺伝子発現活性化に必要であること、さらに、MamoAF が H3K27ac 修飾に関わる CBP と共同して *vasa* 遺伝子の発現を高めることが明らかになった。これらの結果から、PGC 中でエピジェネティックな制御因子が *vasa* 遺伝子のシスエレメントを活性化し、*vasa* 遺伝子の転写を活性化することが明らかになった。この結果を現在、論文として投稿中である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計3件)

向 正則, 中村 翔一、近藤 茜, 佐藤 優子, 木村 宏
父親の栄養条件が、子にエピジェネティックに伝達されるか? ショウジョウバエを用いた実験
系の開発

第41回日本分子生物学会年会 (2018年)

中村 翔一、近藤 茜、平 誠司、小林 悟、向 正則
ショウジョウバエ母性因子 Mamo の強制発現による異所的 vasa 遺伝子発現と細胞分裂誘導
第41回日本分子生物学会年会 (2018年)

近藤 茜、未永 将也、中村 翔一、向 正則
ショウジョウバエの輸卵管の形成に関わる新規突然変異体の性質
第41回日本分子生物学会年会 (2018年)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

6. 研究組織
(1) 研究分担者
なし