

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2021

課題番号：17KK0185

研究課題名（和文）ヒストン修飾クロストークを介した、生殖細胞運命を規定するエピゲノム動態の解明

研究課題名（英文）Epigenome dynamics in regulation of germ cell fate via histone modification crosstalk

研究代表者

望月 研太郎（MOCHIZUKI, Kentaro）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：20633499

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 47ヶ月

研究成果の概要（和文）：着床前胚において、PRC1.6が局在する生殖系列遺伝子のプロモーター領域では、H2AK119ub1およびH3K9me3が濃縮されていることを明らかにした。さらに、低DNAメチル化状態におけるこれらの遺伝子の発現抑制には、PRC1.6およびSETDB1が重要であることを示した。一方、着床後胚では、生殖系列遺伝子のプロモーター領域は高度にDNAメチル化され、それらの発現抑制はPRC1.6、SETDB1およびDNAメチル基転移酵素群DNMTsに依存していた。着床の前後で、生殖系列遺伝子群はまずPRC1.6によって抑制され、その後DNAメチル化が発現抑制に寄与するようになる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生殖系列遺伝子の発生過程における早熟な発現は不妊の原因となることが示され、また、同遺伝子の体細胞系譜における異所的な発現は腫瘍形成のリスクとの関連が強く示唆されている。本研究の成果は、将来的に不妊や腫瘍形成の原因究明に役立ち、同時にPRC1.6複合体を標的とした予防手段・治療法確立の足がかりとなることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Silencing of a subset of germline genes is dependent upon DNA methylation post-implantation. However, these genes are generally hypomethylated in the blastocyst, implicating alternative repressive pathways before implantation. Here, we show that in pre-implantation embryos, hypomethylated promoters of germline genes bound by PRC1.6 are enriched for RING1B-dependent H2AK119ub1 and H3K9me3. Accordingly, repression of these genes shows a greater dependence on PRC1.6 than DNA methylation. In contrast, germline genes are hypermethylated after implantation and their silencing is dependent upon SETDB1, PRC1.6/RING1B and DNA methylation, with H3K9me3. Thus, germline genes are initially repressed by PRC1.6, with DNA methylation subsequently engaged in post-implantation embryos.

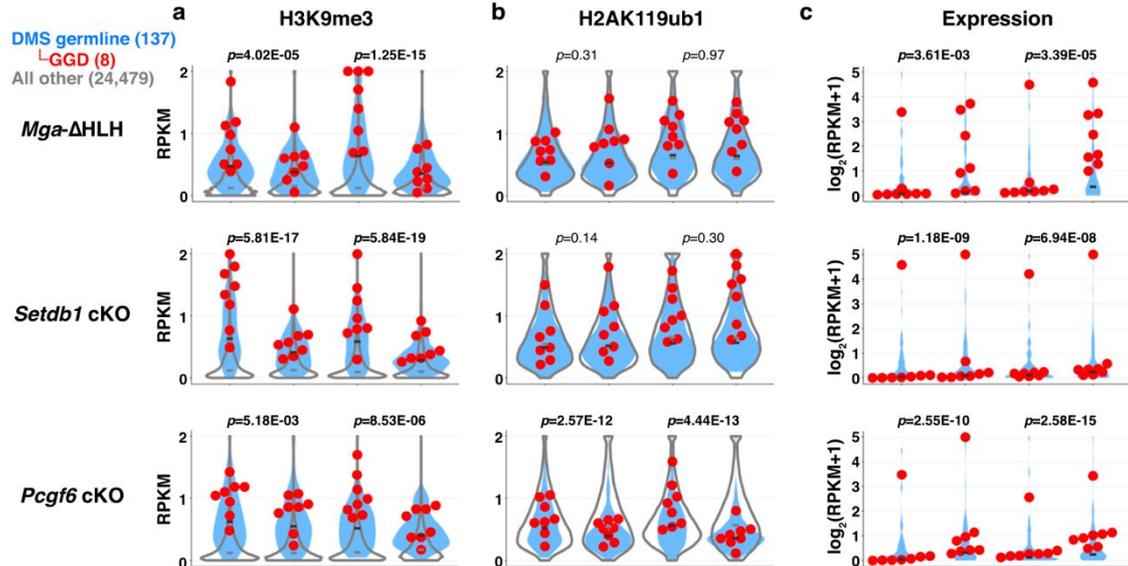
研究分野：発生生物学・エピゲノミクス

キーワード：ヒストン修飾 DNAメチル化 クロストーク 生殖系列遺伝子 胚発生 マウス

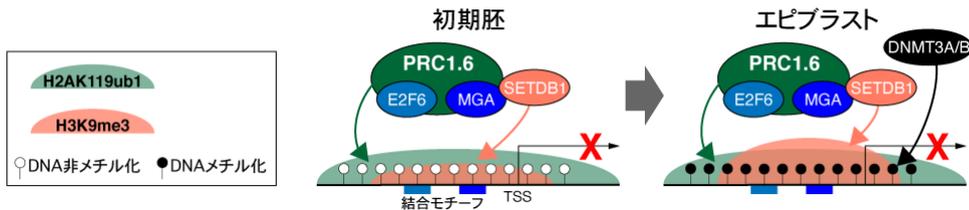


(2) 各修飾を付加する因子を欠失させた場合のエピゲノムと遺伝子発現の変化を捉えた(下図)。

ESC または EpiLC で、PRC1.6 サブユニットあるいは SETDB1 を欠損させると、一連の生殖系遺伝子の発現が脱抑制したことから、低 DNA メチル化状態にある ESC におけるこれらの遺伝子の発現抑制には、PRC1.6 および SETDB1 が重要であることを示した。一方、EpiLC では、生殖系遺伝子のプロモーター領域は高度に DNA メチル化され、それらの発現抑制は PRC1.6、SETDB1 および DNA メチル基転移酵素群 DNMTs に依存していた。また、H3K9me3 と DNA メチル化の確立には MGA の結合が必須であることが明らかとなった。



以上をまとめると、着床の前後で、生殖系遺伝子群はまず PRC1.6 によって抑制され、その後 DNA メチル化が発現抑制に寄与するようになることが明らかになった(下図; Mochizuki et al., *Nature Communications*, 2021)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mochizuki Kentaro, Sharif Jafar, Shirane Kenjiro, Uranishi Kousuke, Bogutz Aaron B., Janssen Sanne M., Suzuki Ayumu, Okuda Akihiko, Koseki Haruhiko, Lorincz Matthew C.	4. 巻 12
2. 論文標題 Repression of germline genes by PRC1.6 and SETDB1 in the early embryo precedes DNA methylation-mediated silencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-27345-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kentaro Mochizuki, Kevin Jeffers, Matthew C. Lorincz
2. 発表標題 Role of histone methylation, and its reader proteins in DNA methylation and silencing of germline genome-defense genes.
3. 学会等名 The 6th Canadian Conference on Epigenetics（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ロリンツ マシュー  (Lorincz Matthew)	ブリティッシュコロンビア大学・Life Sciences Institute・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
Canada	The University of British Columbia			