

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 多階層オミックスによる卵子の発生能制御分子ネットワークの解明

九州大学・生体防御医学研究所・教授 ささき ひろゆき
佐々木 裕之

研究課題番号： 18H05214 研究者番号：30183825

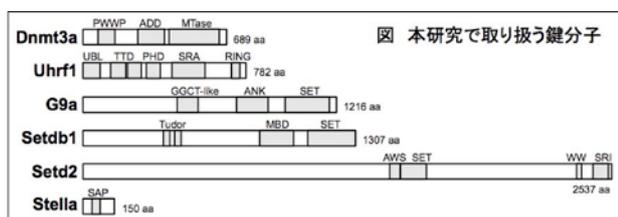
キーワード： 卵子、オミックス、エピゲノム、ゲノム編集、機械学習

【研究の背景・目的】

卵子は有性生殖を行う全ての動物の次世代を担う細胞である。多くの脊椎動物種において無精卵から個体が発生する単為生殖が見られることから、卵子は発生に必要な基本的なプログラムをほぼ全て保有していると考えて間違いない。本研究では実験モデル動物であるマウスを対象として、ゲノム編集技術及び多階層オミックス技術を駆使し、受精後の発生を支える卵子の発生能制御プログラムの確立と維持に係る分子ネットワークを明らかにする。特に初期発生に不要な（又は有害な）遺伝子（生殖細胞形成遺伝子や体細胞特異的遺伝子）の抑制、転移性遺伝因子の抑制、片親性発現を規定するゲノム刷り込み等を担う抑制型のプログラムに着目し、DNAメチル化酵素、ヒストンメチル化酵素、及びそれらの制御因子のクロストークを明らかにする。また、上記のエピゲノム修飾に関連する因子と物理的又は機能的に相互作用する細胞質の因子を同定し、その機能の解明を目指す。さらに、収集したエピゲノムデータに機械学習・数理モデリングを適用し、エピゲノム変化の次世代への伝達を予測可能にするモデルを構築する。以って、不妊・流産の原因解明、生殖補助医療技術の改善、疾患感受性関連のエピゲノム変化の伝達機能の解明へ向けて研究基盤を確立する。

【研究の方法】

本研究では、マウスの卵子・受精卵において抑制型の発生能制御プログラムの形成・維持に関与するDNAメチル化酵素（Dnmt3a）、DNAメチル化維持因子（Uhrf1）、ヒストンメチル化酵素（G9a、Setdb1、Setd2）、及びDNAメチル化保護因子（Stella）等の鍵分子が形成するネットワークを詳細に解明する。そのため、ゲノム編集技術を用いる逆遺伝学アプローチと、トランスクリプトミックス・エピゲノミクス・プロテオミクスアプローチの技術を併用する多階層オミックスを駆使した研究を展開する。逆遺伝学では、卵子特異的な遺伝子変異導入や、特定のタンパ



ク質ドメインへの微細なアミノ酸置換の導入を実施する。オミックスでは微量サンプルに適用可能な高

感度・高精度の技術を応用し、新規因子の同定も目指す。DNAメチル化の標的部位の周辺配列から得られる種々の特徴量を設計し、特徴ベクトルを入力とするメチル化・非メチル化分類モデルの学習と評価を行う。最終的には、受精を経て次世代へ伝達するエピゲノム変化を予測するモデルを構築する。

【期待される成果と意義】

本研究により、卵子・受精卵の抑制型プログラムの確立・維持に係る分子のネットワークを明らかにすると共に、これらの分子及びそれらと相互作用する因子の細胞質における機能を明確にする。エピゲノム制御因子はヒストン以外の標的を持つ可能性があるため、そのような新機能を同定し、エピゲノム制御因子の進化的起源に遡る研究に発展させる。本研究の成果は、発生学、幹細胞生物学、ゲノム生物学にインパクトを与え、臨床的には不妊・流産・先天異常の原因解明、及び生殖補助医療技術の改善に役立つ。また、がんにおいてしばしば本研究の鍵分子の体細胞変異が報告されており、ネットワークの解明と各分子の新機能の同定はがんの解明に資する。産業上は家畜の発生工学技術の改良に役立つほか、子宮内環境や種々の環境ストレスにより生じたエピゲノム異常が次世代へ伝達される機構の解明や予測に寄与することができる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kaneda, M. et al. Essential role for *de novo* DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature* 429, 900-903 (2004).
- Watanabe, T. et al. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. *Nature* 453, 539-543 (2008).
- Maenohara, S. et al. Role of UHRF1 in *de novo* DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos. *PLoS Genet.* 13, e1007042 (2017).

【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度 391,200千円

【ホームページ等】

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/epigenome/>