

課題名：哺乳類の性特異的なエピゲノム構造とその維持機構の解明 期間：平成23年度～平成25年度

氏名：立花 誠

機関名：徳島大学疾患酵素学研究センター

1. 研究の背景：

性分化は遺伝子を次世代に残すために必須の過程であるのみならず、遺伝的多様性の獲得や進化の原動力となる極めて重要な生命現象である。DNAのメチル化や、ヒストン修飾などのクロマチン修飾によるエピジェネティックな遺伝子発現の制御系は、個体発生や細胞分化に重要な役割を担っている。これまで、エピジェネティクス制御系と性分化の関わりは殆ど明らかになっていない。私はこの点に着目し、ほ乳類の性分化過程にエピジェネティック制御が果たす役割を追求する。

2. 研究の目標：

ヒストンH3の9番目のリジン(H3K9)のメチル化は、ヘテロクロマチンと呼ばれる、転写が抑制された状態の染色体構造を代表するエピジェネティックマークである。申請者は、H3K9を脱メチル化する酵素の1つであるJmjd1aを欠損したマウスを作製したところ、雄→雌の性転換を起こすことを発見した。この知見を踏まえて、Jmjd1aが性分化過程のどの時期に、どの細胞で、どのゲノム領域のエピゲノム構築に関わっているのかを明らかにすることで、ほ乳類の性分化のエピジェネティックな制御メカニズムの一端を明らかに研究を進めた。

3. 研究の特色：

Jmjd1aの欠損マウスの胎児の生殖腺の遺伝子発現を解析したところ、ほ乳類における性決定遺伝子である、Sex-determining region of Y (Sry) の発現が低下していることが明らかとなった。本研究で申請者は、発生工学的な手法により性腺から体細胞のみを単離する系を構築した。この精製系を用いて性決定期の生殖腺体細胞を単離・精製し、エピゲノム解析を行った。Jmjd1aはSryの遺伝子領域に集積すること、さらにこの領域のH3K9の脱メチル化を直接触媒していることを明らかにした。Jmjd1aを欠損したマウス胎児の生殖腺では、Sry遺伝子座のヘテロクロマチン化を解除できないため、Sry遺伝子の発現が抑制されたままである。その結果、精巣への分化が阻害されて卵巣へと分化する(右図参照)。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究は、酵素反応が性決定に大きな影響を与えることを明らかにした点で、ほ乳類の性は受精時に決定するという一般的概念の再考につながったと考えている。ヒトの性分化疾患の半数以上の症例では、その発症原因は不明である。本研究により、ゲノムの一次配列の変異のみならず、エピゲノムの変異もヒト性分化疾患の発症要因となり得ることが示されたと考えている。

