

〈8〉新規ゲノムインプリンティング制御領域の同定と異常妊娠におけるエピゲノム変異解析

国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部 中林 一彦

ゲノムインプリンティング制御の破綻は胎仔・胎盤発育異常を引き起こすことがモデル動物で示されており、インプリンティング異常がヒト異常妊娠の要因の一つである可能性が十分に考えられる。また、糖尿病・肥満などの代謝異常疾患や精神発達障害へのインプリント遺伝子の関与を示唆する知見が増加しつつある。全ゲノムにわたるインプリンティングマップの完成は、これらの疾患におけるインプリント遺伝子の関与の解明に大きく貢献すると考えられる。インプリント遺伝子の片親性発現制御領域である Differentially Methylated Region (DMR) の網羅的同定のための二つの方法を実施した。

DNA メチル化酵素関連遺伝子 *Dnmt3L* 欠損雌マウスから産まれる胎仔 (*Dnmt3L*^{mat/-}) では maternal DMR でのメチル化が消失し、胎生致死となる。*Dnmt3L*^{mat/-} 胚と野生型胚由来ゲノム DNA のメチル化パターンをメチル化 DNA 免疫沈降・アレイ法で比較し、前者で低メチル化傾向を示す 52 箇所の CpG アイランドを同定し (15 箇所の既知 germline DMR を含む)、新規候補の中から 3 つの germline DMR を同定した。

二つのインプリンティング異常疾患 (Silver-Russell・Beckwith-Wiedemann 症候群) を対象とした DMR メチル化定量解析を通じて、雌性発生モザイク、雄核発生モザイク症例を同定した (各 1 例)。これらの症例および健常人の血液由来ゲノム DNA のゲノムワイドメチル化プロファイルを Illumina Methylation 27K 法で取得・比較し、136 箇所の新規 DMR 候補領域を同定した。上位候補を対象とした検証実験により、*RB1* 遺伝子座 DMR を含む 3 つの新規 DMR を同定した。

全ての既知 DMR を対象とした疾患エピゲノム解析のための定量的メチル化アッセイ系を既に確立しており、本研究で同定した新規 DMR の統合を進めている。

参考文献

1. Henckel A, Nakabayashi K, Sanz LA, Feil R, Hata K, Arnaud P. Histone methylation is mechanistically linked to DNA methylation at imprinting control regions in mammals. Hum Mol Genet., 18(18): 3375-3383, 2009.