

助成研究発表

〈1〉 卵子形成におけるDNAメチル化インプリント獲得機構の解明

秦 健一郎

国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門

哺乳類の性は、性染色体の組み合わせ(遺伝情報)によって決定される。しかし、卵子二個から個体を発生させた単為発生マウス作成の成功例で示されたように、配偶子核の雌雄差を規定している主要な実体のひとつは、雌雄配偶子特異的なDNAメチル化パターン(インプリンティング遺伝子のメチル化パターン)であると推測される。また、このような配偶子特異的なDNAメチル化パターンは、哺乳類胎盤の進化と発生に重要であったと考えられる。

申請者らは、Dnmt3Lが生殖細胞をはじめとする少数の細胞系列に特異的に発現しており、インプリンティング遺伝子のメチル化パターンを特異的に制御していることを明らかにした。しかしながら、Dnmt3Lを含む既知のDNAメチル化因子には、標的特異性を決定する構造が見出されないこと、反復両親性胞状奇胎のヒト症例ではDNMT3Lなどの配列に異常が見当たらないことから、未知の相互作用因子の存在が強く示唆されている。

本研究では、上述の背景に基づき、Dnmt3Lとの相互作用およびインプリンティング遺伝子のメチル化への関与を指標とし、卵子特異的なDNAメチル化パターンを確立するのに必要な候補因子を網羅的に同定し、その分子機構を解明することを目的とした。

Dnmt3L全長タンパク質をおとりとし、卵子・卵巣から作成した発現ライブラリーを用いて、酵母内でDnmt3Lタンパク質と相互作用する因子を探索したところ、いくつかの候補因子を同定することに成功した。特にそのうちのひとつは、生殖巣特異的な発現をしており、Dnmt3Lと相互作用して卵子特異的なDNAメチル化パターンの確立に寄与していることが期待される。現在これらの候補因子の詳細を解析中である。

参考文献

1. Kaneda M, Okano M, Hata K, et al. Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature*, 429:900-903, 2004.
2. Kaneda M, Sado T, Okano M, Hata K, et al. Role of de novo DNA methyltransferases in initiation of genomic imprinting and X-chromosome inactivation. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* (in press)
3. 秦健一郎ほか. 生殖細胞系列におけるインプリント成立機構. *Molecular Medicine*, 42:158-163, 2005.
4. 秦健一郎. 生殖・発生の異常とエピジェネティクス「エピジェネティクス (佐々木裕之編)」, p238, シュプリンガー・フェアク, 2004.