

公益財団法人 セコム科学技術振興財団

研究成果報告書

研究課題名

生活習慣病による生殖細胞のエピジェネティック変化およびゲノム変異の発生機序

Mechanisms for Epigenetic and genetic alterations in male germ cells by lifestyle diseases

研究期間

平成 29 年 10 月 ～ 令和 4 年 3 月

報告年月

令和 4 年 8 月

研究代表者

名古屋大学 大学院生命農学研究科 動物科学専攻 教授
一柳 健司

Kenji Ichiyanagi

Professor, Department of Animal Sciences,
Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

概 要

エピジェネティクスとは、DNA塩基配列が変化しないにもかかわらず表現型が変化して、それが維持・伝達される現象のことである。エピジェネティクスの実態は遺伝子発現の長期的な調節機構であり、主にゲノムDNAのメチル化、ヒストン修飾や小分子RNAなどが関わる。例えば、プロモーター領域のDNAがメチル化されると、本来発現すべき遺伝子が発現しなくなる。エピゲノムとは細胞が持つエピジェネティックな情報の総体のことを指す。

哺乳類の場合、親から子供にはエピジェネティックな情報は伝わらないと考えられてきた。しかし、近年、人やマウスの研究において、両親のどちらかが糖尿病などの生活習慣病を罹患することにより、子供の罹患リスクが高まることが報告されている。どのようにして、情報が伝わるのかは明らかにされていないが、その一つの可能性として生活習慣病による配偶子DNAのメチル化異常とその遺伝が指摘されている。とはいえ、ごく一部の例外のゲノム領域を除けば、精子DNAのメチル化状態は卵子と受精した後に全体にわたってリセットされるので、「生活習慣病のエピジェネティック遺伝仮説」はまだ混沌としている。

そこで、本研究では、マウスモデルを用いて糖尿病による精子エピゲノム異常と遺伝性について大規模シーケンサーを用いた解析を行った。特に発生途中の生殖細胞をステージごとにFACSで分取できる優位性を利用し、発生のどの段階でエピゲノム異常が起こるのかを明らかにし、同時に糖尿病親の子供の解析を進めることで、どのようなゲノム領域のエピジェネティック情報が伝わるのか、その法則性を明らかにしたいと考えた。具体的には遺伝的には同じマウスを用い、一群は薬剤処理により膵臓ベータ細胞を破壊して糖尿病（インスリン分泌不全）にし、もう一群には生理食塩水を投与して対照群として用いた。

その結果、親側の生殖細胞においては、遺伝子の転写は全体として大きな変化は認められなかったが、数千の領域でDNAメチル化が低下あるいは上昇していた。これらの配列モチーフを調べるといくつかの転写因子結合モチーフがあることが分かった。その一つはZFP57であった。さらに、子供について調べてみると、まず、個体レベルでは対照群の子供と糖尿病親の子供で、インスリンに対する応答が異なっていた。そこで、膵島と肝臓のトランスクリプトームおよび全ゲノムDNAメチル化を決定した。すると、糖尿病親の子の膵島ではインスリン遺伝子の発現低下が、また、肝臓では糖新生関連遺伝子の発現上昇が見られた。さらに膵島、肝臓でそれぞれ数千におよびゲノム領域でDNAメチル化の違いが認められた。これらの多くはプロモーターではなく、直接、遺伝子発現の違いを説明するものではないが、多くのDNAメチル化変化がエンハンサー領域で起きており、その標的遺伝子は分かっていないが、転写を変化させた可能性が考えられる。さらに、親の精子で見られたDNAメチル化差のいくつかは子供の臓器でも見られた。さらに、その中のいくつかは肝臓と膵頭の両方で維持されていた。このような領域にはZFP57結合モチーフが含まれており、精子で生じた異常なDNAメチル化がZFP57によって初期胚リプログラミングから守られて、子供に伝わった可能性が示唆された。今後、初期胚でのDNAメチル化レベルを調べ、さらにヒストン修飾も調べることで、哺乳類におけるエピジェネティック遺伝の実態が明らかになると期待できる。