



The 118th RIKEN BRC SEMINAR

日時:2013年12月12日 15:00~17:30

場所:バイオリソースセンター1F 森脇和郎ホール

山口 新平 先生

井上 梓 先生

Harvard Medical School, Boston Children's Hospital

生殖細胞のリプログラミングにおけるTet1の働き
～減数分裂とインプリンティング消去～

マウス始原生殖細胞(PGC)ではゲノムワイドなDNA脱メチル化を含むリプログラミングが起こる。しかし、そのメカニズムと生理的意義は長い間謎であった。最近の我々の研究から、5-メチル化シトシン特異的ジメチル化酵素Tet1がこのプロセスにおいて重要な役割を果たしていることがわかってきた[1-3]。Tet1による部位特異的なDNA脱メチル化は、減数分裂関連因子の転写活性化に必須であり、Tet1-KO♀マウスは減数分裂異常のために妊性が著しく低下した[2]。さらに、Tet1はゲノムインプリンティングの消去にも機能している。母由来、父由来のいずれかの染色体からのみ発現するインプリンティング遺伝子はそれぞれの染色体に刷り込まれたアレル特異的なDNAのメチル化によってコントロールされている。PGCでは全てのインプリンティングが消去され、後期の再獲得に備えるが、Tet1がこの消去因子であることが明らかになった[3]。野生型♀とTet1-KO♂との交配から生まれた次世代のマウスは、ヘテロ変異体にも関わらず胎生致死、発育遅延、胎盤異常、新生児致死、出生後発達異常など様々な発生異常を示した。本講演ではPGCにおけるTet1の働きを紹介し、能動的なDNA脱メチル化の生理的意義について議論したい。

1. Yamaguchi, S. et al. Cell Research (2013) 23: 329-339.
2. Yamaguchi, S. et al. Nature (2012) 492: 443-447.
3. Yamaguchi, S. et al. Nature in press.

マウス受精卵における雄性ゲノムリプログラミング

卵子は自身に侵入した精子ゲノムに対して、精子としてのアイデンティティを消去し、全能性を持つ核へと変貌させる。この雄性ゲノムのリプログラミング過程では、ゲノムワイドな「ヌクレオソーム新規形成」と「DNAメチル化修飾の除去」が起こる。本発表では、この2つのダイナミックな現象に関する最新の研究を紹介したい。以下にその詳細を記す。

1) 雄性ゲノムDNA脱メチル化機構

雄性ゲノムのDNAメチル化 (5mC) は、Tet3により5-hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC), および5-carboxylcytosine (5caC) に酸化され、その後DNA複製依存的に消去されることを明らかにした [1-3]。

2) ヌクレオソーム形成の生物学的機能

受精後に起こる雄性DNAへの母性ヒストンの取り込みを阻害することで、真核細胞で初めてヌクレオソーム欠損核を作製することに成功した。驚いたことに、その核には核膜機能に必須の核膜孔複合体が存在しなかった。本発表ではヌクレオソームの新しい機能を紹介する。

1. Inoue A and Zhang Y. (2011) Science 334(6053):194.
2. Inoue A, Shen L, Dai Q, He C, and Zhang Y. (2011) Cell Res. 21(12):1670-6.
3. Inoue A, Matoba S, and Zhang Y. (2012) Cell Res. 22(12):1640-9.

連絡先: 遺伝工学基盤技術室

小倉 淳郎(029-836-9165)