

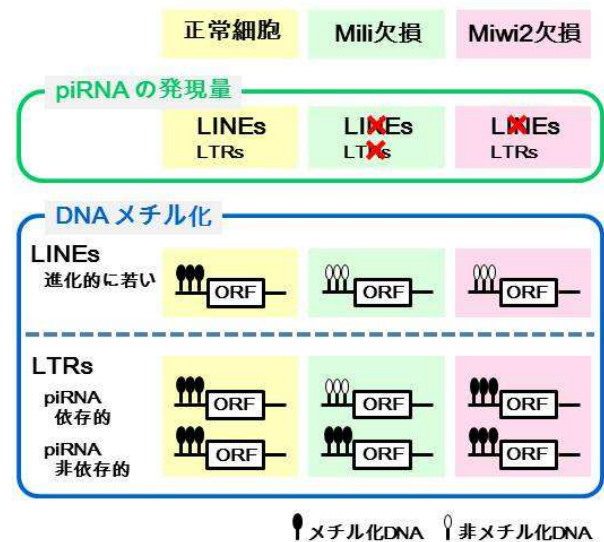
平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出
2. 研究開発課題名： エピゲノム成立の分子メカニズム解明と制御
3. 研究開発代表者： 仲野 徹（大阪大学大学院・生命機能研究科 教授）
4. 研究開発の成果

DNA のメチル化と脱メチル化はエピゲノムの成立と維持に極めて重要な役割を有している。本研究課題では、「生殖細胞におけるエピゲノム状態確立の分子機構」を明らかにすること、と、「DNA 脱メチル化によるエピゲノム状態の確立」についての研究をおこなうことを目的として研究を遂行した。

「生殖細胞におけるエピゲノム状態確立の分子機構」については、生殖細胞特異的な小分子 RNA である piRNA (PIWI interacting RNA) による胎生期雄性生殖細胞におけるレトロトランスポゾン遺伝子の *de novo* DNA メチル化をテーマに、その分子機構の解明、ゲノムワイドな DNA メチル化の網羅的解析、ならびに、人為的 piRNA による DNA メチル化制御法の開発をおこなった。

「*de novo* DNA メチル化複合体の解析」では、Type A Line-1 レトロトランスポゾン遺伝子の制御領域を認識する Zinc finger と MIWI2 の融合タンパク (ZF-MIWI2) を用いた研究から、MIWI2 タンパクが、胎生期の雄性生殖細胞における DNA の *de novo* メチル化に機能すること、MORC3 をその結合タンパクとして機能しうるのではないかということ、を明らかにした。さらに、レトロトランスポゾン遺伝子の DNA メチル化の網羅的解析から、メチル化を受ける領域を決定する機構は複数存在し、ある種のヒストン修飾が重要である可能性を見いだした (図)。ほかに、インプリンティング破綻を解析するためのシステム開発に着手した。また、「人為的 piRNA 産生システムを用いた DNA メチル化機構の解析と応用」の研究では、このシステムが効率的に機能するためのトランスジーン挿入部位の探索をおこなった。



「DNA 脱メチル化によるエピゲノム状態の確立」については、Stella (PGC7、Dppa3) による DNA 脱メチル化の阻害による低メチル化状態が培養細胞の悪性化機構や、Stella の初期胚におけるエピゲノム成立機構の解明をおこなった。二つのテーマのうち、「Stella による DNA 脱メチル化制御機構の解析」では、Tet3 結合タンパクとして見出した O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT) に着目した解析をおこない、OGT の雌性クロマチンへの結合は Stella により阻害されていることなどを明らかにした。また、もうひとつのテーマである「Stella による体細胞悪性化機構の解析」では、Stella による B16 メラノーマ細胞の転移促進の分子機序の一端を明らかにした。