

平成 30 年 12 月 4 日

国立大学法人 東北大学加齢医学研究所
 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

生殖細胞形成の初期段階で働く遺伝子制御機構

- SETDB1 タンパク質による生殖細胞形成の制御 -

【発表のポイント】

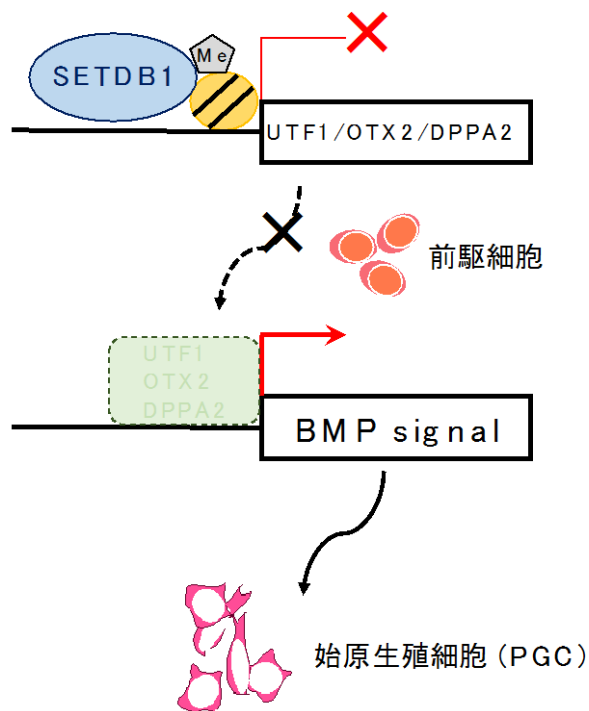
1. 生殖細胞が胚発生過程で形成される初期段階に必要なタンパク質として、ヒストンメチル化酵素 SETDB1 を同定しました。
2. SETDB1 はヒストンタンパク質のメチル化により、UTF1 等の転写因子遺伝子の発現を阻害し、生殖細胞が前駆細胞から形成される際に必要な、BMP シグナル関連遺伝子の発現を維持する働きがあることを明らかにしました。

【概要】

東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センターの松居靖久(まついやすひさ)教授と望月研太郎(もちづきけんたろう)助教(現・ブリティッシュコロンビア大学・研究員)らとともに、マウス生殖細胞が、胚発生の初期に前駆細胞から形成される際に必要なタンパク質として SETDB1 を同定しました。さらに SETDB1 は、生殖細胞形成に働く BMP シグナル関連遺伝子の発現の維持に必要なことを明らかにしました。本研究成果は、世代継承を担う生殖細胞の形成を制御する分子ネットワークの解明につながる可能性があります。研究結果は、11 月 16 日に Development 電子版に掲載されました。

図 SETDB1 の作用機構

SETDB1 は、ヒストンタンパク質のメチル化(Me)により、転写因子 UTF1 などの遺伝子発現を前駆細胞で抑制する。UTF1 などは PGC 形成に必要な BMP シグナル遺伝子の発現を抑制する働きがある。



【詳細な説明】

生殖細胞は次世代個体の形成を担う唯一の細胞で、命が世代間で受け継がれるために必須な役割を果たします。哺乳動物の生殖細胞は、胚発生の初期段階の着床直後に始原生殖細胞 (PGC) として形成されます。そしてこれまでの研究で、PGC 形成に必要ないくつかの分子が同定されていますが、詳しい制御機構は、よくわかっていませんでした。そこで PGC 形成を制御する遺伝子のスクリーニングを行い、これまでにヒストン*¹脱アセチル化酵素 HDAC3 が、体細胞の初期分化に関わる体細胞遺伝子の発現を抑制することが PGC 形成に必要であることを報告しました。

さらに今回、このスクリーニングで同定したもう一つの因子である SETDB1 の PGC 形成における作用機構を解明しました。まず SETDB1 の機能欠損により PGC 形成が阻害されることを明らかにしました。さらに SETDB1 がヒストン H3 のリジン 9 のメチル化を介して転写因子 UTF1、OTX2、DPPA2 の遺伝子発現を抑制すること、また UTF1 などは PGC が、その前駆細胞から形成される初期段階で働く BMP シグナルに関係する遺伝子の発現を抑制することを見いだしました。これらの結果から、PGC 形成に必要な遺伝子の発現を阻害する転写因子遺伝子の発現を、SETDB1 が抑制することにより、PGC 形成が保障されていることが明らかになりました。

本研究は、東京農業大学（東京都）、東北大学大学院医学系研究科との共同研究で行われました。また本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「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」研究開発領域における研究開発課題「世代継承を担うエピゲノム制御の解明」（研究開発代表者：松居靖久）ならびに文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「配偶子産生制御」の一環で行われました。なお、AMED-CREST における本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）より移管されたものです。

【用語説明】

- * 1 ヒストン：DNA に結合しているタンパク質で、アセチル化やメチル化などにより遺伝子の働きを調節する。

【発表論文】

Mochizuki, K., Tando, Y., Sekinaka, T., Otsuka, K., Hayashi, Y., Kobayashi, H., Kamio, A., Ito-Matsuoka, Y., Takehara, A., Kono, T., Osumi, N., Matsui, Y. SETDB1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination by ensuring BMP signaling. *Development*, doi: 10.1242/dev.164160. [Epub ahead of print]

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東北大学加齢医学研究所

教授 松居靖久（まついやすひさ）

電話番号: 022-717-8571、022-717-8572

E-mail: yasuhisa.matsui.d3@tohoku.ac.jp

＜AMED の事業に関すること＞

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

基盤研究事業部 研究企画課

Tel: 03-6870-2224

Fax: 03-6870-2246

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp