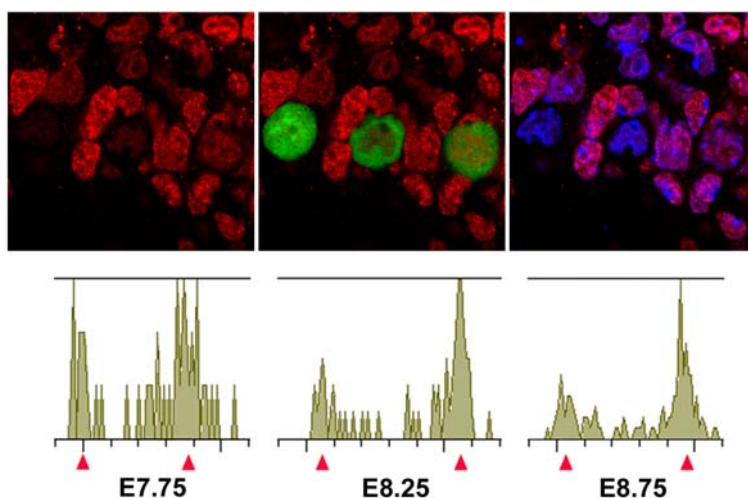


## 生殖細胞のゲノムプログラミングに新たな知見

平成 19 年 6 月 28 日

動物の体は多種多様な細胞から構成されるが、なかでも特別な存在と言えるのが生殖細胞だ。生殖細胞、つまり精子と卵子は、受精によって次世代を構築できる唯一の細胞だ。このように一個体をつくり上げる能力を「全能性」と呼ぶ。生殖細胞の形成過程では、DNA やヒストンのメチル化状態がゲノムワイドに再編成され、これによって生殖細胞に特徴的な遺伝子発現が確立され、全能性の獲得が可能になると考えられている。しかし、メチル化状態がどのように変化し、生殖細胞がその本質的な機能を獲得するのは未解明のままだった。

理研 CDB の関由行基礎科学特別研究員（哺乳類生殖細胞研究チーム、斎藤通紀チームリーダー）らはマウスをモデルにした研究で、始原生殖細胞（PGCs; primordial germ cells）が、ヒストンのメチル化状態を変化させながら成熟していく様子を詳細に明らかにした。始原生殖細胞が生殖腺へと移動する過程で、メチル化の再編成が徐々に起きていることがわかった。この研究は、国内の複数の研究機関と共同で行われ、Development 誌に 6 月 13 日付でオンライン先行発表された。



上：マウス 8.25 日胚における始原生殖細胞の様子。stella を発現する始原生殖細胞（緑）では、

H3K9 のジ(di-)メチル化（赤）レベルが徐々に低下していく。青は Hoechst による DNA 染色。

下：FACS による始原生殖細胞の DNA 量解析。左右の矢頭はそれぞれ G1 期および G2 期を示す。発生 7.75 日目から 8.75 日目にかけて G2 期停止を起こしていることが分かる。

彼らは以前の研究で、発生 6.25 日目に胚盤葉上層の少数の細胞が *Blimp1* と呼ばれる遺伝子を発現し、これらの細胞が *stella* を発現する始原生殖細胞に分化することを明らかにしていた。始原生殖細胞は発生 7.5 日目頃から生殖腺へと移動を始め、生殖細胞としての運命

を確実にしていく。また彼らは、始原生殖細胞が生殖腺へと移動する過程で、DNA のメチル化およびヒストン H3 の 9 番リジンにおけるジ(di-)メチル化(H3K9me2)がゲノムワイドに減少し、それと対照的にヒストン H3 の 27 番リジンにおけるトリ(tri-)メチル化(H3K27me3)が高レベルに起きることを報告していた。

関研究員らは今回、生殖細胞の発生に伴うヒストンメチル化の動態を詳細に追った。まず、*Blimp1* を発現する始原生殖細胞前駆体と周囲の体細胞とを比較したところ、この時点ではメチル化状態に有意な差は見られなかった。解析を進めると、H3K9 のジメチル化レベルは発生 7.75 日目頃から低下し始め、8.75 日目には非常に低いレベルにまで落ちていることがわかった。これはちょうど、始原生殖細胞が生殖腺へと移動して行く時期と重なっていた。また、H3K9 のジメチル化レベルの低下は、脱メチル化酵素の特異的な活性化によるものではなく、メチル基転移酵素の抑制により開始されることが示唆された。これとは逆に、H3K27 のトリメチル化レベルは発生 8.25 日目頃から上昇し、9.5 日目には約 85% の始原生殖細胞が強いトリメチル化シグナルを示した。

続いて彼らは、始原生殖細胞の細胞周期とメチル化再編成との関係について調べた。すると、始原生殖細胞は H3K9 の脱メチル化の開始に先立って G2 期停止を起こし、H3K27 のトリメチル化が完了する頃に細胞周期を再開することがわかった。このことから、ゲノムワイドなメチル化の再編成は、始原生殖細胞が G2 期で停止している間に起きていることが強く示唆された。

H3K9 のジメチル化は一般的に、その領域に含まれる遺伝子の発現を抑制することで知られる。そこで彼らは、始原生殖細胞における遺伝子発現の変化を調べることにした。一般的な発現活性の指標となる RNA ポリメラーゼ II のリン酸化レベルを調べると、興味深いことに、H3K9 の脱メチル化の開始後から H3K27 のトリメチル化が完了する時期にかけて、リン酸化レベルが低下していることがわかった。この RNA ポリメラーゼ II の活性低下は、ヒストンメチル化の再編成と関連して起きているようだったが、そのメカニズムは不明だった。

これらの結果から、生殖細胞形成におけるヒストンメチル化の大規模な再編成は、G2 期停止した始原生殖細胞が生殖腺へと移動していく間に起きていることが明らかとなった。まず、H3K9 のジメチル化レベルが低下し、次に RNA ポリメラーゼ II の活性が低下、続いて H3K27 のトリメチル化レベルが上昇し、RNA ポリメラーゼ II の活性が復活するといった順序だ。斎藤チームリーダーは、「哺乳類の生殖細胞形成は、エピジェネティックな情報のゲノムワイドな再編成を生体内で解析できる最良のモデルだろう。生殖細胞による全能性獲得のメカニズム解明は、体細胞リプログラミングの分子機構にも大きなヒントを与えると考えられる」と話す。