



関西学院大学
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY

ES 細胞及び生殖細胞の若返りの仕組みを解明 —DNA 脱メチル化反応の動作原理の解明—

報道各位

関西学院大学工学部・岡下修己大学院生、関由行専任講師のグループは、生殖細胞(卵・精子)の形成及び多能性幹細胞(ES 細胞)の樹立に必要なタンパク質 PRDM14 が、メチルシトシンの酸化を介した脱メチル化誘導活性を持つことを見出しました。DNA の異常メチル化は、低品質 iPS 細胞や癌など原因となっており、PRDM14 の機能を人為的に制御することで iPS 細胞の高品質化や癌の新規治療法の開発に繋がることを期待できます。

本研究成果は 2013 年 12 月 11 日付で発生学分野の一流誌「Development」の電子版に掲載されました。

ポイント

- ・ 始原生殖細胞による細胞の若返り機構の1つであるゲノム全体の脱メチル化に、PRDM14 によるメチルシトシンの酸化を介した能動的脱メチル化が関与している可能性を見出した。
- ・ PRDM14 と TET を用いて iPS 細胞を作製することで、高品質 iPS 細胞作製の可能性が期待できる。

1. 研究の背景と経緯

体細胞に山中因子(OCT3/4、SOX2、KLF4、MYC)を導入することで、人工多能性幹細胞(iPS 細胞)を樹立することで、再生医療への応用が期待されています。iPS 細胞と同様の性質を持つ ES 細胞は、生殖細胞の形成、卵・精子の成熟、受精の過程に起こる「細胞の若返り機構」であるエピゲノムリプログラミングを受けた初期胚から作製されます。一方で、**iPS 細胞は生殖細胞による「細胞の若返り機構」をスキップして人為的に作製された細胞であり、DNA メチル化異常を起因とした分化方向の偏り、また分化誘導後の未分化細胞の残存によるがん化が大きな問題となっています。**本研究グループは、生殖細胞による「細胞の若返り機構」の実体であるエピゲノムリプログラミングの仕組みを明らかにし、その仕組みを iPS 細胞の作製技法に還元することで、細胞リプログラミング技術の発展に貢献することを目的に研究を行っています(図1)。

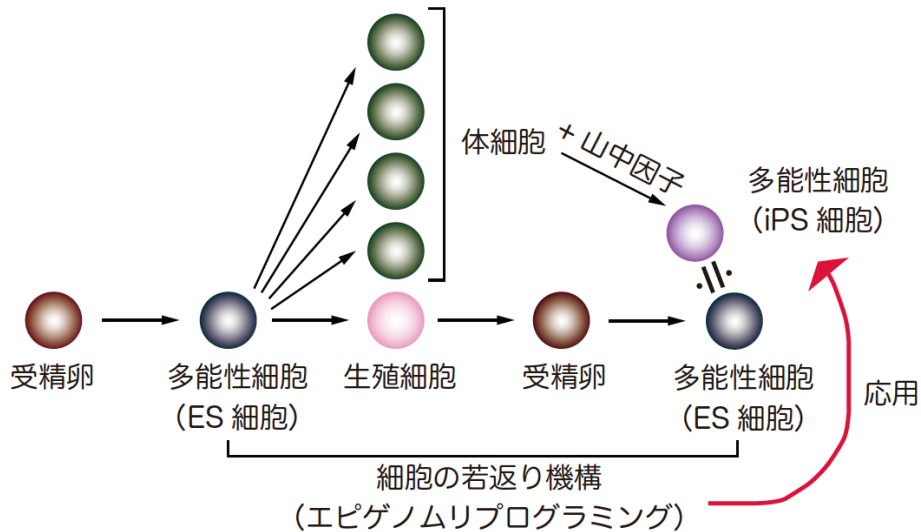


図 1. 生殖細胞によるエピゲノムリプログラミングと iPS 細胞の関係

2. 研究の内容

本研究では、ES 細胞の樹立及び生殖細胞の形成に必要なタンパク質 PRDM14 を ES 細胞に誘導的に発現させる系を用いて、PRDM14 による DNA 脱メチル化領域、動態および分子機構の解明を行いました。まず、ES 細胞と始原生殖細胞における PRDM14 の発現量を比較したところ、始原生殖細胞において ES 細胞の約 20 倍程度の発現量を示しました。そこで、始原生殖細胞と同レベルの PRDM14 を ES 細胞に誘導的に発現させ、ゲノム全体のメチルシトシンの変動を MeDIP により解析した結果、多能性幹細胞の維持に必要な遺伝子群(多能性関連遺伝子)及び生殖細胞の分化に必要な遺伝子群(生殖細胞特異的遺伝子)の転写制御領域が速やかに脱メチル化されることを見出しました。また、PRDM14 による DNA 脱メチル化反応は、メチルシトシンの酸化酵素である TET タンパク質及び塩基除去修復経路の機能阻害によって抑制されたことから、**PRDM14 が TET-塩基除去修復経路を介した能動的脱メチル化反応を促進することが明らかとなりました(図2)。**

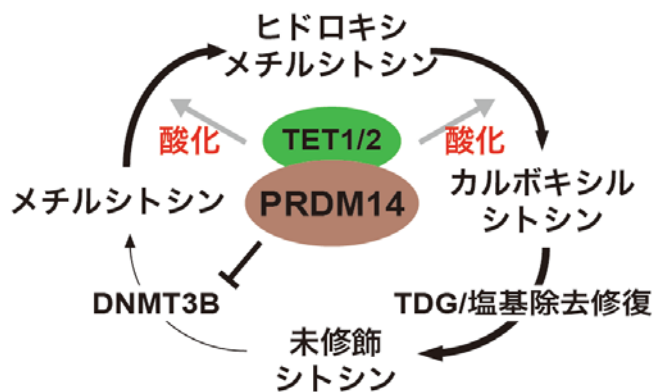


図 2. PRDM14 と TET による DNA 脱メチル化経路の促進

3. 今後の期待

DNA のメチル化状態を完全に初期化することが、品質の高い iPS 細胞を樹立するためには極めて重要です。今回の研究では、iPS 細胞がスキップした生殖細胞による DNA 脱メチル化機構の一端を明らかにすることに成功しました。今後、PRDM14 と TET の機能を人為的に制御することによって、iPS 細胞の品質改善や異常メチル化を起因とした様々な疾患に対する新規治療法の開発に貢献できると思われま

【論文タイトル】

原題: PRDM14 promotes active DNA demethylation through the Ten-eleven translocation (TET)-mediated base excision repair pathway in embryonic stem cells.

タイトル和訳: PRDM14は、TET-塩基除去修復を介した能動的DNA脱メチル化を促進する。

【著者名】 Naoki Okashita, Yuichi Kumaki, Kuniaki Ebi, Miyuki Nishi, Yoshinori Okamoto, Megumi Nakayama, Shota Hashimoto, Tomohumi Nakamura, Kaoru Sugasawa, Nakao Kojima, Tatsuyuki Takada, Masaki Okano and Yoshiyuki Seki

【用語解説】

- **DNA メチル化**: DNA の塩基であるシトシンの5位の炭素にメチル基が付与されている状態を DNA のメチル化と呼ぶ。DNA から構成される遺伝情報は1つの細胞ですべて使われているわけではなく、必要な情報と不必要な情報が選別されている。その選別の役割を担うのが DNA のメチル化である。ヒトが持つ遺伝情報が生涯を通してほぼ一定であるのに対して、DNA のメチル化は環境・食事などで可逆的に変化する。
- **エピゲノム**: 遺伝子の ON、OFF を決定する DNA 及びヒストンの化学修飾
- **始原生殖細胞**: 胎児期に一過的に出現する生殖細胞で、男性、女性ともに存在する。精巣の環境では精子へ、卵巣の環境では卵へ分化する。

なお、このご案内は、「新聞各社・阪神支局」「新聞各社・大阪社会部」「大学・科学記者クラブ」にお送りしております。

- 問い合わせ先: 理工学部生命科学科(079・565・7295)
- 担当: 関 由行専任講師: E-mail: yseki@kwansei.ac.jp

以上