

## 性差のエピゲノム解析

### Analysis of Sex-dependent Epigenome

塩田 邦郎 (SHIOTA KUNIO)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授



#### 研究の概要

哺乳類の雌雄の違いは性染色体(X、Y)によるが、それ以外にゲノムの利用にも違いがあるのではないかと本研究計画はゲノム全域に存在する組織特異的遺伝子領域のDNAメチル化解析を行い、性差を示す領域が存在することを明らかにした。雌雄はゲノム配列が同じであっても、性依存性にゲノムの利用を変えているらしい。雌雄のエピゲノムの存在が明らかになってきた。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・基礎ゲノム科学

キーワード：DNAメチル化、エピジェネティクス、エピゲノム、性、雄、雌

#### 1. 研究開始当初の背景

エピジェネティクス系は遺伝子機能の記憶装置である。ゲノム全域のエピジェネティクス情報はエピゲノムと呼ばれる。これまで“雌雄の差は性染色体に起因するのであり、他の染色体の利用は概ね同じである”と考えられてきた。

#### 2. 研究の目的

雌雄の違いは発達や寿命、あるいは様々な疾患で見られる。それらは常染色体によるものもあり、少なくとも長期的なゲノム利用機構によることも考えられる。ゲノム上には細胞の種類や組織に依存してDNAメチル化状況の異なった領域(T-DMRs)が存在する。雌雄マウスのゲノム全域のDNAメチル化プロフィールを解析し、雌雄で異なる、あるいは、共通したエピジェネティクス制御を受ける遺伝子(群)の存在を示し、雌雄差を生むゲノム機能を明らかにする。

#### 3. 研究の方法

本研究では、高感度ゲノム全域DNAメチル化解析法(D-REAM法)を駆使し、雌雄のマウス主要組織(肝臓・骨格筋・脳)、胚性幹細胞(ES

細胞)および筋芽細胞について解析し、雌雄間で異なるDNAメチル化状態にあるT-DMRs(S-DMRs)を探索する。S-DMR情報から得られた特徴的な遺伝子(群)について制御系を追及し、ゲノムの性に依存したエピジェネティクス修飾を明らかにする。

#### 4. これまでの成果

・ゲノムワイドDNAメチル化解析：胚性幹細胞(ES細胞)、胎盤栄養膜幹細胞(TS細胞)等、他の幹細胞と様々な成体組織のゲノムを解析し、S-DMRsの基本情報を得た。現段階までに肝臓のD-REAM解析データより、脱メチル化している性差DNAメチル化可変領域(S-DMRs)283か所を検出した。少なくともゲノム利用・記憶装置が雌雄で異なることが明らかになった(継続中)。

・ホルモン非依存S-DMRs：ヒストンH1サブタイプ(H1foo)H1fooはエピジェネティクス制御下にあり卵・初期胚特異的に発現する。本研究ではH1fooは①卵および初期胚・胚性幹細胞特有遺伝子領域に結合し、②遺伝子発現を

活性化、③ES 細胞の分化抑制し未分化状態を維持することを見出した。通常、リンカーヒストンはクロマチン構造を凝縮させるとされているが、H1foo の作用はそれとは逆で、ヌクレオソーム位置の変化を誘発し DNA メチル化プロファイル形成を制御していることを見出した（論文投稿中）。また、ヒト子宮筋腫では X 染色体上の T-DMRs のエピジェネティクス異常が多いことが明らかになった（文献 1）

・ **ホルモン依存性 S-DMRs** : ミトコンドリアのゲノムでメチル化が検出されないことから、エピジェネティクス制御を受けないとされてきた。しかし、上記①を基に解析したところ、核にコードされたミトコンドリア制御タンパクのほとんどに T-DMRs が存在し、細胞・組織特異的に制御されていることが明らかになった（文献 2）。したがって、ミトコンドリア機能異常もエピジェネティクスが原因となっている可能性が浮上した。その中にはステロイドホルモンの生合成に必須な酵素遺伝子領域（*Hsd3b1*、*Cyp17a1*）が含まれていた。このほか、成長ホルモンにより制御されている遺伝子（*Zfp809*、*Cxcl11*）が肝臓ゲノムで性差を示すことが明らかになった。

#### 5. 今後の計画

・ **ゲノムワイド DNA メチル化解析** : 新たに開発した D-REAM seq を駆使しシークエンスベースの充実を図る。筋分化と脳機能に関わる S-DMRs の解析を行う。

・ **ヒストン H1 サブタイプ (H1foo) の機能とその標的領域** : 雌雄表現型の基となっている組織・細胞・性依存のリンカーヒストン(H1)の新たな機能に焦点をあて、H1foo のゲノム全域の標的領域を決定する。

・ **核コード・ミトコンドリア遺伝子 T-DMRs の性差** : S-DMRs の性差は加齢と共に変化する傾向に見られた。したがって、週齢を加味した個体解析が必要になってきた。

#### 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

1. R. Maekawa, S. Yagi, J. Ohgane, Y. Yamagata, H. Asada, I. Tamura, N. Sugino and K. Shiota. Disease-dependent differently methylated regions (D-DMRs) of DNA are enriched on the X chromosome in uterine leiomyoma. *J. Reprod. Dev.* 57: 604-612 (2011).

2. M. Takasugi, S. Yagi, K. Hirabayashi and K. Shiota. DNA methylation status of nuclear-encoded mitochondrial genes underlies the tissue-dependent mitochondrial functions. *BMC Genomics*. 11: 481-488 (2010).

3. H. Muramoto, S. Yagi, K. Hirabayashi, S. Sato, J. Ohgane, S. Tanaka and K. Shiota. Enrichment of short interspersed transposable elements to embryonic stem cell-specific hypomethylated gene regions. *Genes to Cells*. 15: 855-865 (2010).

4. R. Kikuchi, S. Yagi, H. Kusuhara, S. Imai, Y. Sugiyama and K. Shiota. Genome-wide analysis of epigenetic signatures for kidney-specific transporters. *Kidney Int.* 78: 569-577 (2010).

5. S. Sato, S. Yagi, Y. Arai, K. Hirabayashi, N. Hattori, M. Iwatani, K. Okita, J. Ohgane, S. Tanaka, T. Wakayama, S. Yamanaka and K. Shiota. Genome-wide DNA methylation profile of tissue-dependent and differentially methylated regions (T-DMRs) residing in mouse pluripotent stem cells. *Genes to Cells*. 15: 607-618 (2010).

Homepage:

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/seika/>