

課題名：哺乳類の性特異的なエピゲノム構造とその維持機構の解明

氏名：立花誠

機関名：京都大学

## 1. 研究の背景

私たち人間の心臓や脳はゲノムDNAの配列が同じ細胞からできています。ではなぜ同じDNA配列にも拘らず、異なった器官ができあがるのでしょうか？それは、遺伝情報を変更することなしに個体発生過程で遺伝子発現を変化させるメカニズムが備わっているからです。また一旦分化した細胞は、細胞分裂を経てもその性質（遺伝子発現のプロファイル）が維持されます。DNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を変化させる、あるいはそれを次世代へ引き継ぐようなメカニズムをエピジェネティクスといいます。エピジェネティックなメカニズムは我々哺乳類の受精から死にいたる全ての過程で必須の役割を担っています。

## 2. 研究の目標

多くの生物は有性生殖を行います。有性生殖は遺伝子の多様性を増大させるためには必須の過程であり、また、進化への原動力となっていると考えられます。有性生殖のためには成熟するにつれて個体が雌雄に分化しなければなりません。人間では、*SRY*と呼ばれる性決定遺伝子が胎児期に活性化されることで性分化が引き起こされます。この*SRY*の転写活性化のメカニズムは不明な点がとても多く残されています。また*SRY*の遺伝子に変異がないにも拘らず、性分化がうまく行かないといった症例が知られています。この原因の一つの可能性として、*SRY*の転写活性化に関わるエピジェネティック因子が正しく機能しなかったことが考えられます。まずはマウスをモデルとして、*Sry*遺伝子の転写活性化にどのようにエピジェネティクス関連因子が関連するのかについて追及します。また、胎児期に確立した性は生涯にわたって維持されるわけですが、その維持過程にどのようにエピジェネティクス因子が関与しているのかも明らかにしたいと考えます。

## 3. 研究の特色

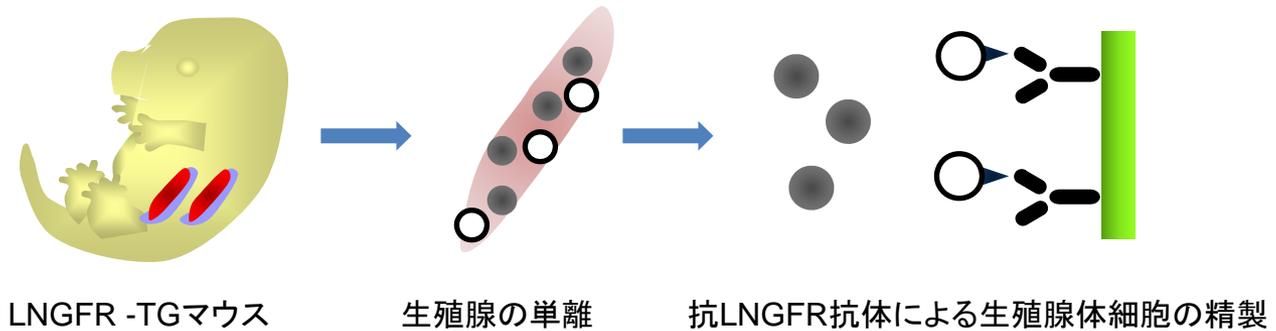
エピジェネティクスに関わる酵素群、例えばDNAを化学修飾する酵素やヒストンと呼ばれるDNAを収納するタンパク質の化学修飾酵素が、どのように性分化の確立、及び維持の過程に関わっているのかを明らかにします。このように哺乳類の性分化をエピジェネティクスの観点から研究することはとても新しい試みです。

## 4. 将来的に期待される効果や応用分野

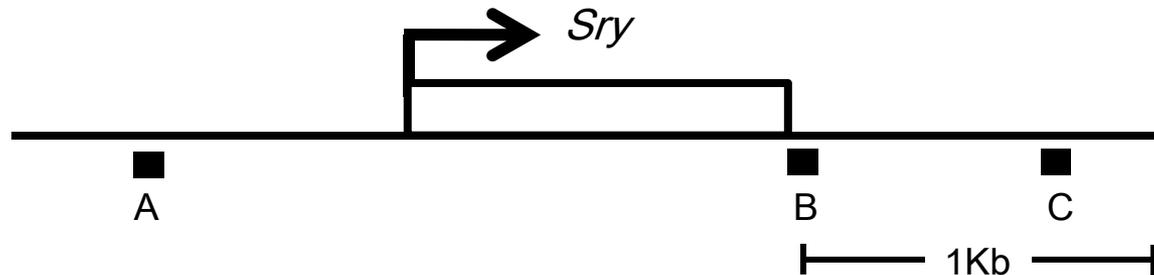
もしあるエピジェネティクス酵素が哺乳類の性分化に重要な役割をもつことが明らかになったとします。その酵素の阻害剤や活性を促進する薬剤を開発することによって、将来的には性分化障害の治療薬開発に結びつき、医療貢献が期待できます。

# Project 1. 哺乳類の性の確立におけるエピジェネティック制御系

- 目標
- ・ マウス胎児の性腺から性腺体細胞を単離する系を確立する
  - ・ 性腺体細胞における*Sry*のエピゲノム構造を明らかにする



性腺体細胞特異的に細胞表面抗原を発現するマウスを作成し、性腺体細胞の精製に用いる。



上記のマウスを用い、性分化過程における*Sry*遺伝子座のエピゲノム構造を明らかにする。

## Project 2. 哺乳類の性の維持におけるエピジェネティック制御系の解明

### 目標

- ・ 性分化後の性腺体細胞におけるエピゲノム構造を明らかにする
- ・ 上記のエピゲノム構造を規定する因子(例、ヒストン修飾やDNAメチル化酵素等)を同定する

