

【基盤研究(S)】

総合・新領域系 (複合新領域)



研究課題名 性差のエピゲノム解析

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授 しおた くにお
塩田 邦郎

研究分野：基礎ゲノム科学

キーワード：DNAメチル化、T-DMRs、性差、エピゲノム

【研究の背景・目的】

エピジェネティクス系は遺伝子機能の記憶装置である。エピジェネティクス制御の主役は、DNAメチル化であり、我々はこれまでに、細胞の種類や組織に依存して、DNAメチル化状態が異なる領域 (Tissue-dependent differentially methylated regions, T-DMRs) が存在することを報告してきた。ほ乳類では、からだを構成する200種類以上の細胞が、各々細胞/組織特有の形質を有するのと同時に、性差も有している。ところがこれまで、“雌雄間で持っている性染色体が異なっても、細胞は概ね同じである”と考えられてきており、生殖器・副生殖器以外の細胞の性差についての理解は進んでいない。本研究では雌雄マウスのゲノム全域に渡るDNAメチル化解析を行う。雌雄で異なったエピジェネティクス状況にある遺伝子領域の情報を得ることで、『エピゲノムアトラス』の作成が可能である。ゲノム全域のT-DMRs 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、雌雄差を生むエピゲノムを明らかにする。

【研究の方法】

申請者らはタイリングアレイを基にした新規の高感度ゲノム全域DNAメチル化解析法(D-REAM法)の開発に成功しており、本研究では、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、雌雄間で異なるDNAメチル化状態にあるT-DMRを網羅的に探索する。

雌雄マウスあるいは性腺除去雌雄マウスの主要な組織と、胚性幹細胞(ES細胞)を対象に、

①ゲノム全域のDNAメチル化解析(D-REAM法)を行い、性差を示すDNAメチル化領域(性依存T-DMR)の存在を明らかにする。

②性ホルモン依存・非依存T-DMRが存在するか否かを調べる。

③性依存T-DMR情報から得られた特徴的な遺伝子(群)について、該当細胞・組織の個体発生と細胞分

化におけるエピゲノムダイナミクスを追及し、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。

【期待される成果と意義】

本研究ではマウスゲノム全域のDNAメチル化状態を明らかにし、性差マウスエピゲノムアトラス (<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/seika/D-REAM/>) を公開する予定である。これまで雌雄間で細胞は“概ね同じ”と考えられてきた故、「細胞レベルの性差」について焦点をあてた研究はこれまでになく、本研究は基礎生物学としての重要性が認められる。さらに性ホルモン反応性/非反応性の性依存T-DMRが明らかになることで、ゲノム機能の性差の理解が進み、経験的に性差が知られる様々な慢性疾患において、ジェンダー医療の可能性が開かれると考えられる。また性ホルモン反応性の性依存T-DMRは、性成熟や閉経に伴う遺伝子機能の不可逆的な変化を説明すると考えられ、女性・男性にそれぞれ特有の疾患の原因解明や治療に応用が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Shiota, K., *et al.*, Epigenetic marks by DNA methylation specific to stem, germ and somatic cells in mice. *Genes Cells* 7, 961-969, (2002)
- Yagi, S., *et al.*, DNA methylation profile of tissue-dependent and differentially methylated regions (T-DMRs) in mouse promoter regions demonstrating tissue-specific gene expression. *Genome Res.* 18, 1969-1978, (2008)

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度
160,300千円
ホームページ等

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/seika/D-REAM/>
ashiota@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp