



精子におけるエピゲノム修飾と次世代への影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD学会事務局 公開日: 2019-08-27 キーワード: 作成者: 大隅, 典子, 木村, 龍一, Mai, Lingling, 館花, 美沙子, 吉川, 貴子, 望月, 研太郎, 稲田, 仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003620

精子におけるエピゲノム修飾と次世代への影響

大隅 典子¹、木村 龍一¹、Lingling Mai¹、館花 美沙子¹、吉川貴子¹、望月研太郎¹、稲田 仁¹

1. 東北大学大学院医学系研究科

【背景・目的】

いのちは精子と卵子の受精に始まり、両性の生殖細胞より受け継ぐゲノム情報・エピゲノム情報を基盤として次世代の個体が発生する。DOHaD 説では、これまで、胎児の発生する母胎環境にもっぱら注目されてきたが、胎児の元となる父方および母方の生殖細胞の様態もまた次世代の発生に影響する。例えば、母親が高齢になると、子のダウン症発症リスクが大きくなることは広く知られている一方で、父の加齢が子の出生時低体重ならびに統合失調症や自閉症の発症に大きく影響することが 2006 年以降に各国で報告されている。そこで、我々はマウスをモデルとし、父加齢の影響が確かに次世代個体の出生時低体重や行動異常繋がること、そのエピジェネティックな背景について分子生物学的解析を行った。

【対象・方法】

若齢（3ヶ月）もしくは加齢（12ヶ月～）の野生型（C57BL/6）雄マウスを若齢野生型雌マウスを交配し、F1 個体を得て、行動解析、脳構築解析、胎仔脳遺伝子発現解析を行うとともに、若齢もしくは加齢野生型雄マウスより精子を得て、全ゲノム DNA メチル化解析を行った。また、若齢もしくは加齢野生型雄マウスの精巣を用いて、ヒストン修飾の様態を組織学的に解析した。

【結果】

加齢父に由来する仔マウス（AF0）では若齢父に由来する仔マウス（YF0）に比して、生後 3 日～12 日の時点で体重の減少および音声コミュニケーションの異常が、成体において感覚運動ゲート機構および空間学習の異常が認められた。これらの異常は、AF0 が若齢の時点で若齢雌マウスと交配して得られる F2 世代では認められなかった。また、F1 の組織学的解析では、生後 6 日の時点で AF0 では大脳新皮質の厚みが薄く、胎齢 14 日目（E14）における RNA-seq 解析により、AF0 で発現上昇している遺伝子群には、神経発生の後期に発現すべき遺伝子群や、自閉症関連遺伝子群がエンリッチしていることがわかった。さらに共同研究により、若齢および加齢雄マウスの精子を用いて全ゲノム DNA メチル化解析を行ったところ、加齢雄由来精子ではより多くの低メチル化領域が認められ、それらの共通モチーフとして神経発生の制御因子として知られる NRSF/REST 結合配列が同定された。また、これらの NRSF/REST 結合配列の標的遺伝子の発現は、E14 の AF0 でエンリッチしていた。並行して、精子形成過程におけるヒストン修飾因子の発現を解析したところ、それぞれのヒストン修飾因子は加齢によって発現量が上下した。

【結論】

遺伝的に均一なマウスをモデルとして、父加齢により確かに F1 に脳構築や行動の異常が生じることを確認することができた。F1 の異常が F2 ではキャンセルされることから、世代を越えた表現型への関与としては DNA のメチル化やヒストン修飾の変化等のエピジェネティックなメカニズムがより重要と考えられる。