

研究題目

生殖細胞系列と体細胞系列の高次クロマチンドメインの違いを規定する
メカニズムの解明

研究組織

研究代表者：石黒啓一郎（熊本大学発生医学研究所）

共同研究者：立花 誠（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：高田 幸（熊本大学発生医学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

本研究は生殖細胞系列と体細胞系列の核内高次クロマチンドメインの違いを規定するメカニズムの解明を目的とする。精巣内で幹細胞型の生殖細胞は、体細胞型の増殖を経た後に、その一部の集団が spontaneous に減数第一分裂へと進行する。とりわけ、減数第一分裂期ではおいては染色体構造が減数分裂仕様に劇的に変化を遂げることが明らかにされているが、基盤となるクロマチンドメインの成り立ちについては不明な点が多い。本研究では最近我々が同定した新規核内因子のゲノム上の局在について検討を行った。

[1-2]研究の方法・経過

最近我々は pre-meiotic S 期の生殖細胞集団から効率良くクロマチン結合因子を精製できる遺伝子改変マウスを開発し、pre-meiotic S 期に体細胞型から減数分裂型の細胞周期の切り替えに決定的な役割を担う新規の転写因子を同定した。この標的遺伝子には多くの hypothetical gene が含まれており、減数第一分裂の進行に必要と

される未知のクロマチン構成因子が含まれる可能性がある。そのうちのひとつで雌雄の減数第一分裂前期の進行に伴って高発現する新規の核内因子を同定した。この因子は Zinc finger ドメインを持つことや、精母細胞の減数第一分裂前期のパキテン期以降に発現を示すことが明らかとなった。また KO マウスの解析から減数第一分裂に欠陥を来して不妊となることが判明した。そこで次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq 法により、この核内因子のゲノム上の局在部位について検討した。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

標的の核内因子に対する 2 種類の抗体を用いた ChIP-seq 解析により、ゲノム上の結合部位について検討を行った。その結果、ゲノム上で複数の遺伝子プロモーター近傍に結合することが判明した。GO 解析の結果、標的となる遺伝子はエピゲノム修飾に関わる遺伝子が多く含まれることが判明し、この Zinc finger 型核内因子

はこれらの転写制御に関わることが推定された。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

減数第一分裂前期においてクロマチン構造の劇的な変化が起きるとともに、後半の spermatogenesis に向けて遺伝子発現にも大幅な変化が見られる。精母細胞のパキテン期はちょうど、減数第一分裂前期型の遺伝子発現パターンから haploid 型の遺伝子発現に切り替わる境の時期に相当する。本研究で見出された Zinc finger 型核内因子が制御する遺伝子群と、パキテン期を脱して haploid 型の遺伝子発現に切り替わる時期のクロマチン構造の変遷について検討を行う必要がある。クロマチン研究で実績の高い立花誠教授の解析手法と徳島大学酵素学研究所の解析機器を利用することにより、本共同研究によって減数分裂における高次クロマチン構造の実態を明らかにすることができると期待される。この研究と合わせて、申請者は KO マウスの解析を進めており、これらの研究を総合して生殖細胞における新たなクロマチン構造の制御様式が見出される可能性がある。

【3】 主な発表論文等

[3-1] 論文発表

1) Ishiguro, K. The cohesion complex in mammalian meiosis. (Review) *Genes Cells* 24, 6-30. (2019)

2) [書籍] 著者名. 題名. In : 編集者名・なし

[3-2] 学会発表
なし

[3-3] 成果資料等
なし

【4】 今後の課題等

本研究の成果と合わせて KO マウス精母細胞での RNA-seq 解析を行うことにより、減数分裂への切り替え遷移期における高次クロマチン構造と遺伝子発現制御との関係性について理解が深化することが期待される。