

# 研究題目 生殖細胞の代謝制御を介した性依存的なエピゲノム制御機構に関する研究

## 研究組織

研究代表者：林陽平（東北大学加齢医学研究所）

共同研究者：立花誠（徳島大学先端酵素学研究所）

### 【1】研究の概要

#### [1-1]本研究の目的・概要

クエン酸回路やメチオニン代謝といった代謝系は、アセチル CoA や S-アデノシルメチオニンといったエピゲノム修飾の基質供給を調節することにより、生命現象の制御に関わる。そこで本研究では、代謝系やエピゲノム修飾の阻害が生殖細胞の形成に与える影響を明らかにすることを目的とした。

#### [1-2]研究の方法・経過

所属研究室におけるスクリーニングにより、全ての生殖細胞系列の源となる始原生殖細胞の形成に関わるエピゲノム因子として、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC3 とヒストンメチル化酵素 SETDB1 が特定された。本研究では、これらの機能阻害が生殖細胞の遺伝子発現や生殖細胞形成に及ぼす影響を解析した。また、申請者はこれまでに、オス始原生殖細胞において、メスと比較してメチオニン代謝が活発化し、S-アデノシルメチオニンの合成が上昇するという知見を得たことから、メチオニン代謝阻害が生殖細胞の性分化に及ぼす影響を、マウス胎仔精巣・卵巣の器官培養系を用いて検証した。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

Hdac3 や Setdb1 の多能性幹細胞における遺伝子ノックダウンやノックアウトマウスの解析から、これらの因子が生殖細胞の形成に必要であることを明らかにした。HDAC3 はヒストン H3/H4 の脱アセチル化、SETDB1 はヒストン H3K9 のトリメチル化を介して体細胞遺伝子の発現を抑制しており、間接的に生殖細胞遺伝子の発現上昇に寄与していることが明らかになった。器官培養系におけるメチオニン代謝阻害は、オスの生殖細胞特異的な細胞死を引き起こすことが分かった。

#### [2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

これらの結果を通して、エピゲノム調節が生殖細胞の分化を制御する新規のメカニズムの提唱に至った。これらのエピゲノム調節のさらに上流で代謝調節が生殖細胞分化に寄与しているかどうかを検証する必要がある。代謝調節の寄与が見られれば、胎仔の栄養環境の変化が生殖細胞の健全性に影響するという新規のアイデアへと発展する可能性がある。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1]論文発表

1) [雑誌]著者名. 題名. 雑誌名 巻 : 頁 - 頁, 発行年.

Mochizuki K, Tando Y, Sekinaka T, Otsuka K, **Hayashi Y**, Kobayashi H, Kamio A, Ito-Matsuoka Y, Takehara A, Kono T, Osumi N, Matsui Y. SETDB1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination by ensuring BMP signaling. *Development* 145: pii: dev164160, 2018.

Tatsumi D, **Hayashi Y**, Endo M, Kobayashi H, Yoshioka T, Kiso K, Kanno S, Nakai Y, Maeda I, Mochizuki K, Tachibana M, Koseki H, Okuda A, Yasui A, Kono T, Matsui Y. DNMTs and SETDB1 function as co-repressors in MAX-mediated repression of germ cell-related genes in mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 13: e0205969, 2018.

Mochizuki K\*, **Hayashi Y**\*, Sekinaka T\*, Otsuka K, Ito-Matsuoka Y, Kobayashi H, Oki S, Takehara A, Kono T, Osumi N, Matsui Y. Repression of somatic genes by selective recruitment of HDAC3 by BLIMP1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination. *Cell Reports* 24: 2682-2693, 2018. (\*equally contributed)

2) [書籍]著者名. 題名. In : 編集者名・編 書籍名. 出版社, 発行地, 頁-頁, 発行年  
**Hayashi Y**, Matsui Y. Metabolomic and Proteomic Analyses of Mouse Primordial

Germ Cells. *Methods Mol. Biol.* Humana Press, pp1-11, 2018.

#### [3-2]学会発表

1) 発表者名. 題名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年

**Hayashi Y**. Biological significance of metabolic shift in mouse primordial germ cell development. The Joint Symposium of the *13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28th Hot Spring Harbor International Symposium 2018*, Main Hall, Centennial Hall Kyushu University School of Medicine in the Hospital Campus of Kyushu University, Fukuoka, October 19, 2018.

**Hayashi Y**. Regulatory mechanisms and biological significance of metabolic shift in mouse primordial germ cell development. *Tokyo 2018 Cell and Developmental Biology Meeting*, Tower Hall Funabori, Tokyo, WS11-06, June 7, 2018.

#### [3-3]成果資料等

なし

### 【4】今後の課題等

メチオニン代謝阻害によるオス生殖細胞特異的な細胞死に関しては、その制御機構を明らかにするために、周辺代謝経路の化合物添加によるレスキュー実験や、生殖細胞特異的なメチオニン代謝ノックアウトマウスの生殖巣の遺伝子発現解析・表現型解析などを行う。