

課題番号: **LS066**
助成額: 160百万円

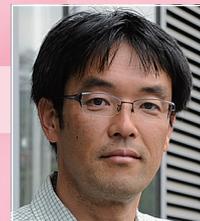
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

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

立花 誠 徳島大学疾患酵素学研究中心 教授
Makoto Tachibana



専門分野
分子生物学

キーワード
性分化 / エピゲノム / ヒストン修飾

WEBページ
<http://www.tokushima-u.ac.jp/ier/divisions/application.html>

研究背景

性分化は遺伝子を次世代に残すために必須であるのみならず、遺伝的多様性の獲得や進化の原動力となる極めて重要な生命現象である。ヒストン修飾を含めたエピジェネティック制御系は個体発生や細胞分化に重要な役割を担っているが、エピジェネティクス制御系と性分化の関わりは明らかになっていない。

研究目的

ヒストンH3の9番目のリジン（H3K9）のメチル化は転写の抑制に寄与するエピジェネティックマークである。私はH3K9の脱メチル化酵素の1つである、Jmjd1aの欠損マウスが雄→雌の性転換を生じることを発見したことをきっかけとして、性決定のエピジェネティック制御を明らかにする研究を行った。

実績

代表論文: Science, 341, 1106-1109, (2013)
新聞:読売新聞朝刊「性別決定新たな遺伝子」(2013年9月6日)、
京都新聞朝刊「性決定の『鍵』酵素発見」(2013年9月6日)、
産経新聞朝刊「特定酵素 性別影響か」(2013年9月6日)、
日経新聞朝刊「性別を決めるたんぱく質発見」(2013年9月6日)、
中日新聞朝刊「性別決定の鍵 特定」(2013年9月6日)
一般雑誌: 小学館ジャンナレッジ JK Who's Who 「注目の人物 サイエンス&テクノロジー」
TV: 2013年9月6日 NHK全国放送 17時ニュース「は乳類の性決定の仕組みを解明」、2013年9月6日 NHK京都放送 ニュース610京いちにち「雄になる仕組みを明らかに 京都大学」
特記事項: 京都大学広報と共同で、Scienceの研究発表表に関する記者レクチャー会見を行なった (2013年9月6日)。

研究成果

ほ乳類の性決定の新たな仕組みを解明

ヒストン修飾によるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構が、ほ乳類の性決定に重要な役割を有することを明らかにした。ヒストン脱メチル化酵素であるJmjd1aの欠損マウスは、性染色体がXYであるにも関わらず、高い頻度で雌化する。この発見をきっかけとし、Jmjd1aがマウスの性決定のどの局面で作用しているのか、またその分子メカニズムの解明を行った。マイクロアレイ解析やトランスジェニックマウスによるレスキュー実験で、Jmjd1aは性決定遺伝子Sryの転写制御に関わっていることを明らかにした。さらに分子レベルでの解析を進めた結果、1) Jmjd1aは性決定遺伝子であるSry遺伝子座のヒストン脱メチル化（ヒストンH3の9番目のリジン）を行うこと、2) この脱メチル化はSryの転写を正に制御すること、3) Sryの脱メチル化が起きなかったことでそのマウスの性転換が引き起こされること、を明らかにした。

野生型XYマウス胎児



Jmjd1a欠損XYマウス胎児



野生型XY胎児の性腺では、Sry遺伝子座のヒストンH3の9番目のリジン(H3K9)のメチル化が外されSryが活性化する。Jmjd1aが欠損したXY胎児性腺では、H3K9の脱メチル化が不十分ためSryの発現が活性化せず、雌化してしまう。

ヒストン脱メチル化酵素、Jmjd1aによるマウスの性分化制御のメカニズム

2013年の
応用展開

DSD (Disorders of Sex Development) は人間の疾患のうちでも決した希なものでは無い。しかもその症例の多くで原因がまだ分かっていない。私の研究成果はエピジェネ

ティック制御の破綻がDSDの原因となっている可能性を強く示唆する。今後はエピジェネティクス制御とDSDとの関係を追求していきたい。