



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ, ラジオ, インターネット) : 2025 年 11 月 20 日(木) 18 時

(新聞) : 2025 年 11 月 21 日(金) 付朝刊

2025 年 11 月 18 日

報道機関 各位

DNA メチル化によるヒストン修飾の制御 エピゲノム維持の新メカニズム発見、 精子形成過程の理解に新たな視点

【本研究のポイント】

- ・哺乳類の生殖細胞では胎生期に大規模な DNA の脱メチル化と再メチル化^{注 1)}が生じる。
- ・DNA の再メチル化ができないオスの生後の生殖細胞では、レトロトランスポゾン^{注 2)}のヒストンメチル化^{注 3)}が異常になり、発現抑制が解除されていた。
- ・一般にヒストンの修飾状態によって DNA メチル化状態が決まることが多いが、精子形成過程では DNA メチル化がエピゲノムを維持する中心的役割を担うことが分かった。これは最終的に精子で大部分のヒストンが消失することと関係しているのかもしれない。

【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の杉本 大空 博士前期課程学生(研究当時)、川瀬 雅貴 博士後期課程学生(研究当時)、一柳 健司 教授の研究グループは、DNA メチル化不全となる *Dnmt3l* 遺伝子のノックアウトマウスおよび小分子 RNA の一種 piRNA が合成できない *Pld6* 遺伝子のノックアウトマウスのオスの生殖細胞でのトランスクリプトーム(遺伝子やレトロトランスポゾンの転写状態)とエピゲノム(DNA メチル化状態およびヒストンメチル化状態)を解析し、胎生期に DNA メチル化を行えないと、精原細胞や精母細胞でレトロトランスポゾンのヒストンメチル化状態が異常になり、転写活性化することを発見しました。

マウスやヒトなど、哺乳類のゲノムにはレトロトランスポゾンが大量にあり、これらの転写活性をエピジェネティックに抑制できないと不妊になることが知られています。本研究では、エピジェネティックな制御機構における DNA メチル化とヒストンメチル化の新たな関係を見つけました。

本研究成果は、2025 年 11 月 20 日 18 時(日本時間)付で、国際的な学術誌「Nucleic Acids Research」誌にオンライン掲載されます。

【研究背景と内容】

哺乳類のゲノムには数万の遺伝子がありますが、これらはどの細胞でも発現(機能)しているわけではなく、それぞれの遺伝子が適切な細胞で、適切な時に発現することで生命が維持されています。遺伝子の発現はエピジェネティックな機構^{注4)}で制御されています。これには、主にゲノム DNA のメチル化やヒストンタンパク質のメチル化が関わります。一つの細胞におけるエピジェネティックな状態の総体をエピゲノムと呼びます。

生殖細胞は次世代にゲノム情報を伝える唯一の細胞であり、減数分裂など、体細胞には見られない特異的な発生過程をたどり、特殊なエピゲノムの状態を持ちます。レトロトランスポゾンの転移は次世代へ伝えるゲノムを攪乱することになるので、厳密に転写制御されており、その制御破綻は不妊を招きます。胎児期に発生し始めた生殖細胞は始原生殖細胞と呼ばれ、ゲノム全体で DNA メチル化を失います。その後、オスでは前駆精原細胞となり、細胞分裂を止めながら大規模な DNA の再メチル化を行います。この時期、生殖細胞特異的な小分子 RNA である piRNA が作られ、L1 と呼ばれるレトロトランスポゾンの再メチル化を司令することが知られていました。誕生する頃に再メチル化が終わり、精原細胞(精子幹細胞)となって増殖し、その一部が精母細胞となって減数分裂を行い、最終的に精子になります。*Dnmt3l* は DNA 再メチル化に必要な遺伝子で、そのノックアウトマウスは DNA メチル化状態が低くなり、精子形成が途中で止まります。この時、L1 などのレトロトランスポゾンが高発現することが知られています。

本研究では *Dnmt3l* ノックアウトマウスや piRNA を作れない *Pld6* ノックアウトマウスの精原細胞と精母細胞を用いて、レトロトランスポゾン発現状態を mRNA-seq 法で^{注5)}、ゲノム全体にわたる DNA メチル化状態をバイサルファイト法で^{注6)}、ゲノム全体にわたるヒストンアセチル化状態を ChIP-seq 法で^{注7)}解析しました。レトロトランスポゾンは同じような配列がゲノムに散在しており、個々のコピーについて解析することが難しいのですが、近年のシーケンス技術の進歩を利用して解析に成功しました。その結果、それぞれの遺伝子のノックアウトにより DNA が低メチル化している L1 のコピーでは H3K9me3 が低下し、その代わりに H3K4me3 が上昇していることが分かりました。また、他のレトロトランスポゾンでも H3K4me3 が上昇していました。このように、精子形成過程においては、DNA メチル化がヒストン修飾も含めたエピゲノムの維持に中心的な役割を持っていることが分かりました。

【成果の意義】

21 世紀に入り、多くのヒストン修飾や DNA メチル化の役割が解明され、エピゲノムの制御が生命の発生、維持、環境適応に重要であることが明らかにされてきています。エピゲノムの状態を維持するためには、これらの修飾情報の相互作用が重要であり、多重のフィードバック制御により、安定な、しかし、場合によっては変化可能なエピゲノムが作り出されています。精子形成過程では DNA メチル化機構の破綻によって、精子形成が止まり、不妊になることが知られていましたが、DNA メチル化異常がヒストン修飾に与える影響は知られていませんでした。体細胞では、ヒストンの修飾状態によって DNA メチル化が制御される例が知られていますが、その逆はほとんど報告がありません。本研究は生殖細

胞では DNA メチル化によってヒストン修飾が制御され、そしてレトロトランスポゾンの転写も制御されていることを示すもので、エピゲノム制御・維持の分子機構を理解するための新たな視点を与えるものです。

また、胎児期生殖細胞の DNA メチル化の成否が不妊になるかどうかに影響するという点で、不妊治療やその根本回避への道筋をつけるものと期待できます。

【用語説明】

注 1)DNA メチル化:

DNA 鎖のシトシン塩基がメチル化されること。転写開始点近傍の DNA 配列がメチル化されると転写反応が抑制される。DNA メチル化により、遺伝子やレトロトランスポゾンの発現がエピジェネティックに制御されている。哺乳類の生殖細胞では始原生殖細胞で一旦、DNA メチル化がゲノム全体から消去される。

注 2)レトロトランスポゾン:

自身の配列を RNA に一度コピーしてから DNA を作り、その DNA をゲノムの別の場所に挿入する DNA 配列の総称。ヒトやマウスのゲノムの中に数百万コピーあり、ゲノムの約半分を占める。LINE (L1 を含む)、SINE、内在性レトロウイルスが知られている。

注 3)ヒストンメチル化:

真核生物の核では、DNA はヒストン・タンパク質 (H2A、H2B、H3、H4 の 4 種) と結合してヌクレオソームという構造を作っている。ヌクレオソームにおけるヒストンはメチル化を受けることがあり、H3 の 9 番目のリジンがメチル化されると (H3K9me3)ヌクレオソームが凝縮して転写が抑制される一方、H3 の 4 番目のリジンがメチル化されると (H3K4me3)転写が活発化する。

注 4)エピジェネティックな機構:

DNA やヒストンのメチル化などにより、遺伝子の発現状態が制御されること。生殖細胞の発生過程では、エピジェネティックな状態 (エピゲノム) が大きく変動することが知られており、その制御の破綻は不妊を招く。

注 5)mRNA-seq 法:

細胞内の mRNA を回収、精製し、それらの塩基配列を網羅的に決定することにより、どの遺伝子の mRNA が、どの程度細胞内に存在しているのかを解析する手法。

注 6)バイサルファイト法:

DNA を亜硫酸と反応させ、その生成物の塩基配列を網羅的に決定することにより、ゲノムのどの領域の DNA がメチル化されているのかを解析する手法。

注 7)ChIP-seq 法:

特定の化学修飾状態のヒストンなどに特異的な抗体を用いてヌクレオソームを回収し、その DNA の塩基配列を網羅的に決定することにより、ゲノムのどの領域にどのようなヒストン修飾が集積しているのかを解析する手法。

【論文情報】

雑誌名: Nucleic Acids Research

論文タイトル: DNA methylation dictates histone modifications in developing male germ cells in the mouse.

著者: 杉本大空 #、川瀬雅貴 #、一柳健司 (#は共筆頭著者)

所属: 名古屋大学大学院生命農学研究科ゲノム・エピゲノムダイナミクス研究室

DOI: 10.1093/nar/gkaf1240



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。

国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

