

Global Landscape and Regulatory Principles of DNA Methylation Reprogramming for Germ Cell Specification by Mouse Pluripotent Stem Cells

白根, 健次郎

<https://doi.org/10.15017/1806892>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：白根 健次郎

論 文 名：Global Landscape and Regulatory Principles of DNA Methylation
Reprogramming for Germ Cell Specification by Mouse Pluripotent Stem Cells

(マウス多能性幹細胞から誘導された始原生殖細胞のゲノム DNA メチル化再編成とその制御原理の解明)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

始原生殖細胞 (primordial germ cell, PGC) の運命決定過程では受精卵の全能性獲得へ向けたエピゲノム再編成が生じるが、その全容解明は根本的な課題のままである。エピブラスト様細胞 (epiblast-like cell, EpiLC) は胚性幹 (embryonic stem, ES) 細胞から誘導され、始原生殖細胞様細胞 (PGC-like cell, PGCLC) は EpiLC から誘導される。我々は、本研究において、PGCLC 誘導過程のゲノム DNA メチル化の制御原理を明らかにした。ES 細胞は EpiLC への分化過程でメチル化を再構築するのに対して、PGCLC は EpiLC で確立されたメチル化パターンを一定の割合で希釈する。その割合は単一コピー領域と反復配列で異なる。ES 細胞は多能性に関わる遺伝子周囲に低メチル化ドメインを形成し、転写を活性化するのに対して、PGCLC は発生制御遺伝子の周囲に H3K27me3 を導入し、脱メチル化感受性ドメインを形成する。PRDM14 欠損により、ゲノム全体のメチル化レベルは上昇し、ES 細胞の低メチル化ドメインは消失するが、PGCLC の脱メチル化感受性ドメインは影響を受けない。また、がん細胞と同様、メスの ES 細胞ではラミナ会合ドメイン周囲が低メチル化状態となるが、PGCLC ではより正常な状態へと戻る。本研究により生殖細胞分化に特有の DNA メチル化とヒストン修飾の統合的な再編成機構が明らかになった。