

# 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

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	加藤 聖子

### 論文審査の結果の要旨

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、その全容は解明されていない。エピブラスト様細胞 (epiblast-like cell, EpiLC) は胚性幹細胞 (embryonic stem cell, ESC) 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。申請者らは、本研究において、マウス 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。ESC は EpiLC への分化過程で DNA メチル化を再構築する。一方、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が、その割合は単一コピー領域と反復配列で異なる。ESC 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てそれらの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 を導入して脱メチル化感受性ドメインを形成する。生殖細胞誕生に不可欠な転写因子をコードする *Prdm14* 遺伝子を欠損させると、ゲノム全体のメチル化レベルは上昇し、ESC 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 ESC ではラミナ会合ドメイン周囲が巨大な低メチル化ドメインを形成するが、PGCLC ではより正常な状態へと戻る。

以上の結果は、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を明らかにしたものであり、この方面における意義ある業績と考えられた。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。