

DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis

久保, 直樹

<https://hdl.handle.net/2324/1654700>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：久保 直樹

論 文 名：DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis

(新生仔マウスの精原幹細胞の形成と分化における DNA メチル化および遺伝子発現の動的変化)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

哺乳類の雄性生殖細胞の形成過程において、新生仔期に前精原細胞より精原細胞が形成され、これらの精原細胞には、成獣後も継続的に作られる精子の供給源となる精原幹細胞が多く存在する。この幹細胞形成過程における詳細な全ゲノム DNA メチル化解析はこれまで報告されていなかった。

【方法、結果】

出生直後の前精原細胞と、新生仔初期の精原幹細胞を多く含んだ未分化精原細胞、そして、それから分化した精原細胞を用い、DNA メチル化と遺伝子発現の全ゲノム解析を、次世代シーケンサーを用いて行った。その結果、まずこれらの生殖細胞で、癌細胞や胎盤細胞と共通するような広範な低メチル化領域を見出した。また、通常 CpG 配列のみに生じるメチル化修飾が、前精原細胞では non-CG 配列に高度に蓄積されており、更に、脱メチル化の中間体である 5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) の蓄積と、その特徴的な分布を明らかにした。そして、成獣の精原幹細胞形成では報告されていなかった、メチル化変化領域 (DMR) を多数同定し、これらは幹細胞の形成分化や、精子形成に重要な遺伝子の周囲に集積していることがわかった。更に、同定された DMR には、SOX ファミリーの結合モチーフが特に多く含まれており、これらが精原幹細胞の形成分化過程に重要な転写制御因子であることが示唆された。

【結論】

新生仔の精原幹細胞の形成とその分化における、全ゲノムレベルでの詳細な DNA メチル化と遺伝子発現の変化を報告した。前精原細胞における高度な non-CG メチル化と、特徴的な 5hmC の蓄積が明らかになり、成獣期の精原幹細胞とは異なる、新生仔期に特徴的なメチル化変化が明らかになった。