

Histone H3K9 Methyltransferase G9a in Oocytes Is Essential for Preimplantation Development but Dispensable for CG Methylation Protection

歐陽, 允健

<https://doi.org/10.15017/2348708>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C)2019 The Author(s).

(別紙様式2)

氏名	歐陽 允健			
論文名	Histone H3K9 Methyltransferase G9a in Oocytes Is Essential for Preimplantation Development but Dispensable for CG Methylation Protection			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	林 克彦
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	中島 欽一

論文審査の結果の要旨

G9a はヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) をメチル化する酵素であり、哺乳類の初期発生には必須の因子であると考えられている。これまで様々な細胞や組織で G9a の機能解析が行われているが、卵子の発生過程における G9a の機能は不明のままである。申請者らは、卵子で特異的に G9a 遺伝子が欠損するマウス (G9a-cKO) を用いて、G9a の卵子における機能を解析した。

G9a-cKO の成熟卵母細胞の核では H3K9 のジメチル化 (H3K9me2) が欠損していた。これにより G9a が卵母細胞において H3K9me2 を担う主な酵素であることを確認した。次に G9a-cKO の卵母細胞の成熟度を解析した結果、成熟の指標である SN (surrounded-nucleolus) 型のものがほとんど認められず、G9a が卵母細胞の成熟に重要であることが示唆された。実際にこれらの卵母細胞の発生能は低下しており、胚発生段階における染色体の異常分離が多く認められた。G9a-cKO 雌マウスの妊孕性は低下しており、得られる産仔数は野生型の約 1/3 まで減少していた。さらに得られた仔マウスにおいても離乳までの期間に死亡するものが多く見られた。これらのことから、G9a は卵母細胞の成熟と発生能の維持に重要なはたらきがあることが明らかになった。次に H3K9me2 により制御されていると考えられる DNA のメチル化について解析した。その結果、これまで体細胞などで報告されている知見とは異なり、成熟卵母細胞では G9a を欠損しても DNA のメチル化はほとんど変化していなかった。更に、ChIP-seq 解析の結果から、卵母細胞では H3K9me2 が集積しているゲノム領域の DNA メチル化は低く保たれていることが明らかとなり、H3K9me2 と DNA のメチル化はそれぞれ異なる制御を受けていることが示唆された。この現象は G9a が卵母細胞において、他の体細胞系列とは異なるメカニズムにより機能していることを示唆している。

以上の成績はこの方面に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文の内容について、各調査委員より専門的観点から種々の質問を行なったが、いずれにおいても適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。