

Characterization of genetic-origin-dependent monoallelic expression in mouse embryonic stem cells

大石, 裕晃

<https://hdl.handle.net/2324/4060055>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：大石 裕晃

論 文 名：

Characterization of genetic-origin-dependent monoallelic expression in mouse embryonic stem cells
(マウス胚性幹細胞における遺伝的由来に依存的な単アレル性発現遺伝子の特徴)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

単アレル性遺伝子発現は哺乳類の様々な細胞で起こり、それらは DNA 配列依存的に、エピジェネティックに、もしくは確率論的に制御されている。我々は、2i/LIF 条件下で培養した F1 ハイブリッド（遺伝的交雑）マウスの胚盤胞から樹立した胚性幹細胞（ES 細胞）において、7つの既知のゲノムインプリント遺伝子を含む合計 145 個の単アレル性発現遺伝子 (MoEGs) を同定した。インプリント遺伝子を除く全ての MoEGs が遺伝的由来に依存的な発現様式を示したため、このような MoEGs の発現制御機構に焦点を絞り研究をおこなった。我々は、2i/LIF 条件下で同定した遺伝的由来に依存的な MoEGs の大部分は、血清/LIF 培養条件下でも単アレル性発現を保持するが、細胞の分化に伴い、単アレル性発現が緩むか、もしくは両アレル性発現へと転換することを明らかにした。このような MoEGs とその制御領域には、一塩基多型 (SNP) が多く認められた。さらに、多能性幹細胞ではある種のレトロトランスポゾンが制御エレメントとして働くという事実と一致して、いくつかの MoEGs にはレトロトランスポゾンの挿入／欠失多型との関連が認められた。興味深いことに、ほとんどの MoEGs においてヒストン H3K27 と H3K4 のメチル化修飾の集積にアレル間の差が認められ、エピジェネティックな修飾の差異と単アレル性発現とが関連付けられた。対照的に、CpG のメチル化や H3K9 のメチル化のアレル間の差はわずかであるか、もしくは認められなかった。これらの結果から、ES 細胞における単アレル性のエピジェネティック修飾と単アレル性遺伝子発現における、SNP やレトロトランスポゾンの挿入／欠失などの遺伝的多様性の重要性が明らかになった。