

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)

(別紙様式2)

氏名	大石 裕晃			
論文名	Characterization of genetic-origin-dependent monoallelic expression in mouse embryonic stem cells			
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	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	目野 主税

論文審査の結果の要旨

単アレル性発現遺伝子(MoEGs)は様々な細胞で認められる現象であり、それらは DNA 配列依存的、エピジェネティックまたは確率論的に制御されていると考えられている。本研究はマウスの胚性幹細胞 (ES 細胞) における MoEGs を同定し、それらにおける単アレル性の遺伝子発現制御メカニズムについて解析した。

申請者らは、F1 ハイブリッドマウス (JF1 x C57Bl/6) の胚盤胞から樹立した ES 細胞において、7つの既知ゲノムインプリント遺伝子を含む計 145 個の MoEGs を同定した。SNPs をもとにした解析から、インプリント遺伝子を除く全ての MoEGs は、DNA 配列に依存的な発現様式を示した。分化培養実験の結果、これらの MoEGs の単アレル性の発現様式は 2i/LIF 条件下および血清/LIF 培養条件下で保持されるが、細胞の分化に伴い両アレル性発現へと転換することが明らかとなった。これらの事実と一致して、ES 細胞における MoEGs の発現制御領域では、多能性細胞に特異的な転写因子の結合配列が認められた。さらに MoEGs とその制御領域には、一塩基多型 (SNPs) の蓄積が多く認められ、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。これらの事実は ES 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はたらく事実と一致している。MoEGs においてはヒストン 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、これらのヒストン修飾と単アレル性発現との関連性が示唆された。一方で 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 MoEGs の発現制御には SNPs 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が深く関わり、それに伴いヒストン H3K27 と H3K4 のメチル化修飾にアレル間の差異が生じる可能性が示唆された。

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。また、本論文は著者 10 名以上であるが、申請者本人が研究の主導的な役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。