

配信先: 文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、横浜市記者会、熊本県内報道機関ほか



令和 3 年 5 月 14 日

報道機関 各位

熊本大学  
横浜市立大学  
理化学研究所

## 精子形成における DNA メチル化の役割を解明 ～NP95 と DNMT1 の減数分裂期における新機能を発見～

(ポイント)

- DNAメチル化の維持に必須な二つのタンパク質「NP95」と「DNMT1」が、雄の生殖細胞における減数分裂においても必須であることを明らかにしました。
- *Np95*及び*Dnmt1*遺伝子を欠損させた雄マウスの生殖細胞は、減数分裂期において、精子形成不全を示すことが分かりました。
- 本研究から、「NP95」及び「DNMT1」によるDNAメチル化の維持機構は、遺伝情報やエピジェネティックな情報を確実に子孫に伝える役割を果たしていることが示唆されました。

(概要説明)

熊本大学発生医学研究所の高田幸助教、横浜市立大学医学部の大保和之教授、理化学研究所生命医科学研究センター免疫器官形成研究チームの古関明彦チームリーダーらの共同研究グループは、タンパク質「NP95」と「DNMT1」を介した DNA メチル化<sup>※1</sup>の維持が精子形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。これまで、減数分裂期に起こる相同染色体の対合<sup>※2</sup>への DNA メチル化の影響は完全には解明されていなかったため、今後の生殖医療発展の礎となることが期待されます。

本研究成果は、令和 3 年 5 月 17 日 20 時 (日本時間) に、英国科学雑誌「Development」に掲載されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED-CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」などの支援を受けて実施したものです。

## (説明)

### [背景]

細胞分裂は、全身の組織・器官で起こる「体細胞分裂」と、卵巣・精巣のみで起こる生殖細胞特有の「減数分裂」の二つに分けられます。精巣では、精子のもととなる精原細胞がDNAを複製した後、減数分裂期に入り、精母細胞となります。精母細胞は、減数分裂期の間、DNAの組換え、相同染色体の対合、染色体分離を経て精子の形に近づいていきます。

これまで、この組換えや対合に、エピジェネティック修飾<sup>\*3</sup>が大きな役割を果たしていることが報告されてきました。しかし、エピジェネティック修飾の一つであるDNAメチル化の減数分裂期における役割は十分に解明されていませんでした。

### [研究の内容と成果]

本研究では、DNAメチル化のマウス精子形成への影響を解析するため、DNAメチル化の維持に必須のタンパク質である「NP95」と「DNMT1」の遺伝子欠損マウスを作製しました。

まず、この二つのタンパク質は、精子のもととなる精原細胞で共に発現していることが分かりました。また、これらの遺伝子欠損マウスの精巣では、相同染色体の対合に異常が認められました。さらに、野生型では、精細管の管腔の外側から内側に向かって層構造に反映される段階的分化進行により精子形成に至っていますが、*Np95*及び*Dnmt1*遺伝子欠損マウスの精巣では、層構造が途絶し分化が傷害され、その結果精子が形成されていないことが分かりました(図1)。

さらに、*Np95*及び*Dnmt1*遺伝子欠損マウスでは、染色体末端構造のPCHクラスター<sup>\*4</sup>の形成が阻害されており、これが染色体の対合異常の原因の一つとして考えられました。また、*Np95*遺伝子欠損マウスの生殖細胞では、遺伝子発現の異常も認められ、これも精子形成不全の原因の一つであることが明らかとなりました。

これらの結果から、「NP95」と「DNMT1」の二つのタンパク質によって制御されているDNAメチル化の維持が、精子形成中に様々な品質管理機構によってモニターされていることが示唆されました。マウスを含む哺乳類の生殖細胞は、受精卵が着床する前と生殖細胞が発生した時の2回にわたって、広範囲に及ぶDNAの脱メチル化・新規メチル化のサイクルが起こることが知られています。本研究から、遺伝情報やエピジェネティック修飾を忠実に継承し

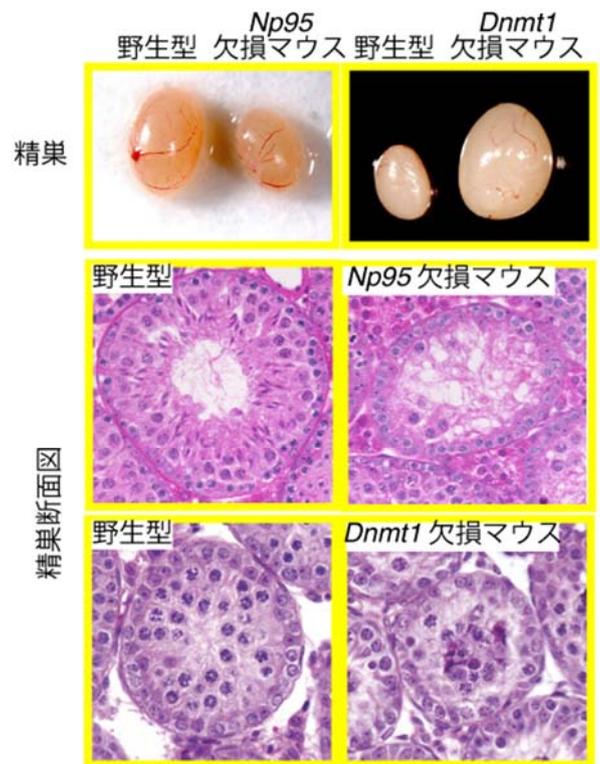


図1. *Np95* 及び *Dnmt1* 遺伝子欠損マウスでは、精子形成不全が起こる

ていくために、未分化な生殖細胞において、維持DNAメチル化経路を厳密に制御することの重要性を明らかにしました(図2)。

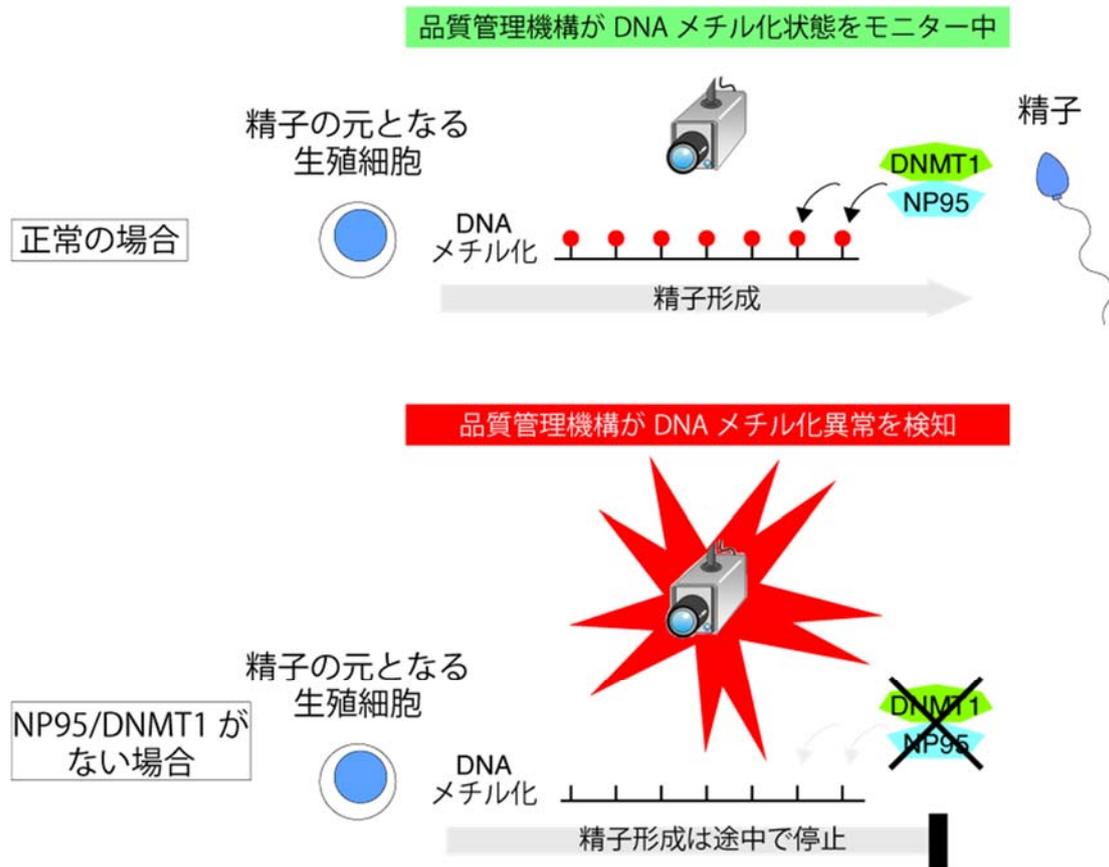


図 2. NP95 及び DNMT1 によって制御されている DNA メチル化の維持は、精子形成中に様々な品質管理機構によってモニターされている

[展開]

不妊症は原因不明とされる症例が多いことが知られています。本研究の結果はマウスを用いて得られたものですが、精子形成不全の原因の一端を解明できたことにより、ヒトの不妊症の病態解明にもつながると考えられます。

また、精子の品質管理に重要な機構が新たに明らかになったことから、生殖医療における技術開発の発展に貢献することが期待できます。

[用語解説]

※1. DNA メチル化

DNA 鎖の塩基にメチル基を付加する化学修飾。正常な発生に必須の機構であり、クロマチンの安定性、遺伝子刷り込み、X 染色体の不活化や発がんなどに関与している。本研究の対象である「NP95」と「DNMT1」は、CpG という配列の C(シトシン)のメチル化維持に関与している。

## ※2. 相同染色体の対合

ヒトでは一つの細胞に46本の染色体、マウスでは40本の染色体(うち2本は性染色体)が存在する。性染色体を除く22本ずつ(マウスでは19本ずつ)の染色体は塩基配列がほとんど同じで、これをお互いに相同染色体という。相同染色体は、減数分裂の際に、互いに相手を認識して物理的に接着する(対合する)ことで、遺伝的多様性を生み出している。

## ※3. エピジェネティック修飾

DNAの塩基配列の変化を伴わず、遺伝子の発現を活性化したり不活性化したりする後付けの修飾のこと。主に、DNAのメチル化修飾、ヒストンのアセチル化、メチル化やリン酸化が知られている。正常な発生や分化に関わる重要な機構で、その破綻は様々な発生・分化異常やそれに伴う疾病を引き起こし、最近ではがん治療や再生医療において重要なテーマになっている。

## ※4. PCH (ペリセントロメリックヘテロクロマチン) クラスター

特定の配列が1万回近く繰り返して並んでいる、染色体上の領域のこと。PCHは染色体分離の際に染色体同士を結合させるコヒーシと呼ばれるタンパク質が残る場所であり、無事に細胞分裂が起こるように保護されている領域でもある。

### (論文情報)

論文名 : Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing

著者 : Yuki Takada, Ruken Yaman-Deveci, Takayuki Shirakawa, Jafar Sharif, Shin-ichi Tomizawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Michio Ono, Kuniko Nakajima, Yoko Koseki, Fuyuko Shiotani, Kei-ichiro Ishiguro, Kazuyuki Ohbo, Haruhiko Koseki

掲載誌 : Development