

PRESS RELEASE (2024/04/24)

卵子・精子の DNA が受精後に正しく機能するための仕組みを解明

— 流産・男性女性の不妊の原因解明、治療法開発へ期待 —

ポイント

- ① 両親から受け継いだ遺伝子が受精後に正確に制御される仕組み(エピゲノム(※1))の解明が望まれています。
- ② 卵子と精子、それぞれにおいて、受精後に遺伝子が正常に働くための DNA 化学修飾 (DNA メチル化(※2)) を担うタンパク質の機能の詳細を明らかにしました。
- ③ 男性や女性の不妊・流産の原因解明、治療法開発への応用など生殖医療へ貢献することが期待されます。

国内で不妊の検査や治療を受けたことがある夫婦は 18.2%、また死産・流産を経験したことのある夫婦の割合は全体の 15.3%にのぼります。男女の不妊や流産の原因を明らかにし、その予防や治療に貢献するためには、卵子と精子それぞれの遺伝子が受精後に働く仕組み(エピゲノム)を解明することが望まれています。

九州大学生体防御医学研究所(当時)の久保直樹 特任講師(現・大阪大学微生物病研究所 遺伝子機能解析分野)と九州大学・生体防御医学研究所・高等研究院の佐々木裕之 特別主幹教授らの研究グループは、代表的なエピゲノム修飾の一つである DNA メチル化を、マウス卵子、及び精子の DNA に正確に付加するタンパク質の機能的役割を明らかにしました。エピゲノムの実体は DNA のメチル化や (DNA に結合する) ヒストンタンパク質のメチル化などの化学修飾です。本研究グループは過去に、生殖細胞の DNA メチル化が、①受精後の胚の成長に必須であり、②DNA メチル化酵素の DNMT3A とその補因子の DNMT3L により導入されることを発見しています。また、③卵子において、ヒストン H3 タンパク質の H3K4 メチル化の有無を DNMT3A の ADD ドメインというタンパク部位が認識して、正常な DNA メチル化を付加することを報告しました。しかし、もう一方の DNMT3L が持つ ADD ドメインとの関連や、さらには卵子に加えて精子ではどのように ADD ドメインが DNA メチル化修飾の確立に寄与するのか、その仕組みは依然不明でした。そこで、本研究グループは、DNMT3A と DNMT3L が共通して持つ ADD ドメインの機能を共に消失させた雄、雌それぞれのマウス、そしてその精子と卵子を詳細に解析しました。

まず、DNMT3A と DNMT3L の両方の ADD ドメインの機能喪失マウスの雄では、その精巣が明らかに小さく、精子の数、運動能も有意に低下していました。一方で、雌の卵巣、卵子のサイズ、形態はほとんど野生型と変化は見られませんでした。ところが、DNA メチル化修飾を全ゲノムで解析したところ、精子、卵子いずれも、ゲノム全般にわたって異常な DNA メチル化修飾となっており、特に卵子の方がより重度の DNA メチル化修飾の喪失が観察されました。そして、こうした変異型卵子から発生したマウス初期胚は、こうした DNA メチル化異常のため、その後の発生も強く障害されていました。

今回、2つの DNA メチル化酵素 DNMT3A と DNMT3L の協調的な機能的役割を解明し、卵子と精子の遺伝子が受精後どのように働くかを定める仕組みの一端を明らかにしました。本研究は、将来的に不妊・流産の原因解明、治療法開発への応用など、生殖医療に役立つことが期待されます。本研究成果は英国の雑誌「Nature Communications」に 2024 年 4 月 16 日(火)午後 9 時(日本時間)に掲載されました。

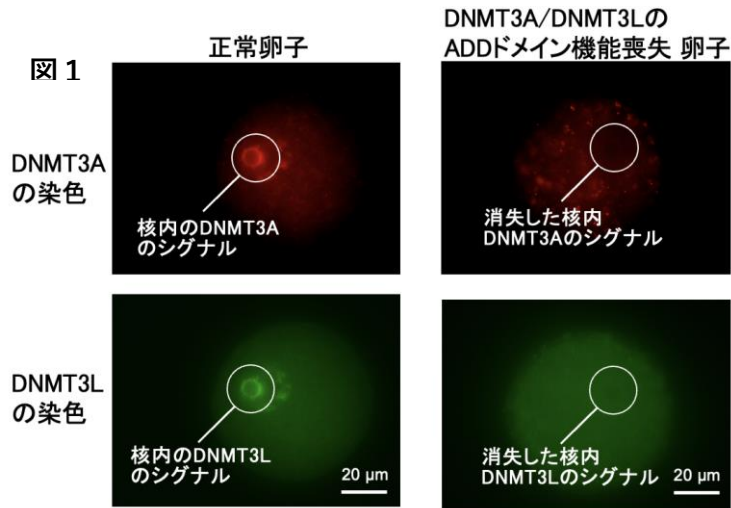


図1) マウス卵子の免疫染色

通常は核内の DNA にメチル化修飾を付加するため DNMT3A と DNMT3L タンパク質の存在を示す強いシグナルが核内に観察できるが (左)、DNMT3A と DNMT3L の両方の ADD ドメインの機能欠損マウスの卵子では、そうしたシグナルが核内にみられなくなる。

【研究の背景と経緯】

精子と卵子が子に伝達する父と母の遺伝子が、受精後に正確に機能することで、受精卵から分化し、最終的に我々生物個体のひとつひとつの細胞が形づくられます。そうした受精後の遺伝子の働きを制御する重要な因子の一つとして DNA メチル化修飾が挙げられますが、この DNA 修飾は精子、卵子の段階ですでに、その DNA の各領域に的確に付加されています。その DNA メチル化修飾の確立機序の解明のため、我々のグループをはじめ世界中の研究者がこれまで知見を積み上げてきました。しかし、DNA メチル化修飾を担う DNMT3A と DNMT3L タンパク質が、いかに DNA の各領域で的確にメチル化修飾を付加するのか、その詳細な機序については不明な点が数多く残っていました。

【研究の内容と成果】

同研究グループは、DNA メチル化修飾を担う DNMT3A と DNMT3L の 2 つのタンパクが共通して持つ ADD ドメインに着目し、そのタンパク部位の機能的役割を実際に生物 (マウス) で解析するため、ゲノム編集によりそれぞれの ADD ドメインに変異を導入し、両方の ADD ドメインの機能が欠損したマウスとその精子と卵子の詳細な解析を行いました (図1)。その結果、この DNMT3A 及び DNMT3L の ADD ドメインの機能が喪失した雄マウスでは、精巣が縮小しており、精子の数、運動能も有意に低下していました。一方で、雌マウスの卵巣、卵子のサイズ、形態はほとんど野生型と変化は見られませんでした。ところが、DNA メチル化修飾を全ゲノムで解析したところ、この両方のタンパク質の ADD ドメイン機能が欠損した精子、卵子いずれも、DNA メチル化修飾が正しくゲノムに付加されておらず、特に形態上は変化がなかった卵子で、より重度な DNA メチル化修飾の喪失が観察されました (図2)。これは、DNMT3A と DNMT3L、それぞれ片一方の ADD ドメイン機能欠損の影響より遥かに重度なものでした。そして、こうした変異型卵子を野生型の正常な精子と受精させ、その後の発生を観察しましたが、DNA メチル化修飾の喪失の影響で、マウス胎仔への正常な発生も強く障害されていました。本研究により、2 つの DNA メチル化酵素 DNMT3A と DNMT3L の協調的な機能的役割を解明し、卵子と精子の遺伝子が受精後どのように働くかを定める仕組みの一端を明らかにしました。

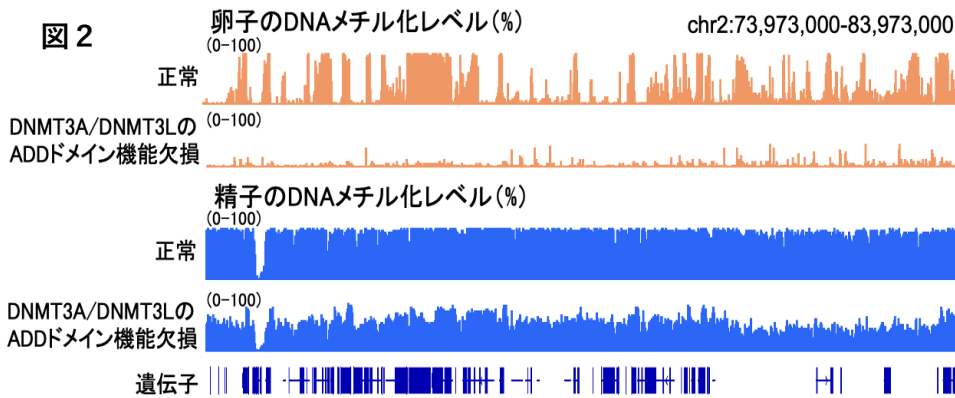


図 2) 卵子と精子の DNA メチル化解析

DNA メチル化修飾がどのくらいのレベルで付加されているか、正常な卵子と精子と合わせて、そのゲノム領域の一部を示す。DNMT3A 及び 3L の ADD ドメイン機能欠損マウスでは、卵子と精子で程度は異なるが、いずれもその DNA メチル化修飾が著しく損なわれている。

【今後の展開】

今回着目した DNMT3A と DNMT3L は、DNA メチル化修飾を担う主要なタンパク質であり、哺乳類の発生、疾患等のあらゆる遺伝子制御に関与しています。そうしたタンパク質の機能に迫った本研究は、基礎研究から疾患研究と広範な貢献が期待されます。特に今回は生物モデルとして実際のマウスの精子と卵子の詳細な解析を行なったことから、今後の発生・生殖の研究や、生殖医療など広い分野での貢献が期待されます。

【用語解説】

(※1) エピゲノム制御

ゲノムに対して後天的に付加される情報。その実体は DNA およびそれに結合するヒストンタンパク質へのメチル化などの化学修飾で、遺伝子の働きを調節する。

(※2) DNA メチル化

代表的なエピゲノム修飾の一つ。DNA の塩基配列中のシトシン (A,T,C,G,の C) にメチル基という化学修飾を加えることで、遺伝子の発現を調節する。通常、遺伝子の活性を抑制し、細胞分化や発生に影響を与え、またがんなどの疾患にも関与している。

【謝辞】

本研究は、科学研究費新学術領域研究「全能性プログラム」(JP22H04675)、若手研究(JP22K15037)、基盤研究 C(JP24K09414)、および特別推進研究(JP18H05214)などの支援を受けました。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Combined and differential roles of ADD domains of DNMT3A and DNMT3L on DNA methylation landscapes in mouse germ cells

著者名：Naoki Kubo*, Ryuji Uehara, Shuhei Uemura, Hiroaki Ohishi, Kenjiro Shirane, and Hiroyuki Sasaki*

(*Co-corresponding author)

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47699-2>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野

特任講師 久保 直樹（くぼ なおき）

TEL：06-6879-8375

E-mail：naoki-kubo@biken.osaka-u.ac.jp

九州大学 生体防御医学研究所・高等研究院

特別主幹教授 佐々木 裕之（ささき ひろゆき）

TEL：092-642-6760

E-mail：hsasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp