

DNA メチル化制御によるゲノムインプリンティングと生殖医療

“Genomic imprinting in regulation of DNA methylation and reproductive medicine”

有馬 隆博、樋浦 仁

(東北大学 未来医工学治療開発センター)

哺乳類特異的なゲノム機能であるゲノムインプリンティング機構(遺伝子刷り込み)は、配偶子形成・成熟過程の細胞で、性特異的な DNA メチル化の獲得によって、確立されることが明らかとなっている。

このゲノムインプリンティングとは、特定の遺伝子について、定められた一方の親(父あるいは母)から継承した遺伝子のみが選択的に機能し、他方の遺伝子は機能しないというアレル特異的発現が見られる現象(片親性発現)である。この片親性発現には、インプリント遺伝子領域に存在するアレル特異的メチル化領域(differentially methylated region; DMR)の DNA メチル化が必須で、生涯体細胞では、恒久的に維持される。

一方、哺乳類の胎児の生存には、胎盤の存在が必須で、その主要組織はトロホプラストである。胎盤トロホプラスト幹(TS)細胞は未分化で、自己複製能を維持し、胎盤構成細胞への分化が可能な細胞である。また、胚盤胞に注入するとキメラ胎盤が形成され、全て栄養膜細胞系列にのみ分化が限定される特徴を有する。雌核発生胚由来幹細胞(PDS)および雄核発生胚由来幹細胞(ADS)を樹立し、抗メチル化シトシン抗体を用いたCHIP-on-chip法とwhole-genome Tiling arrayを組み合わせ、網羅的・系統的なDMRの検索を行った。その結果、既知のDMRを含め、全ての染色体上のDMRの候補領域をスクリーニングし、新規インプリンティング領域を同定した。

近年、ヒト生殖補助医療により出生した児に、本来非常に稀であったベックウィズ・ウィーデマン症候群やアンジェルマン症候群などのインプリント異常症の発生頻度の増加が、指摘されている。これには、生殖補助医療が、インプリントが獲得される時期の配偶子进行操作するため、排卵誘発、配偶子操作、培養液などが、メチル化へ影響すると考えられている。我々は、全国規模のインプリント異常症について、実態調査を行った。今回の発表では、生殖補助医療とインプリントの異常についても考察したい。