



受精卵のゲノム機能発現機構、糖化ストレスと生殖・発生

Keywords: 受精、転写制御、クロマチンリモデリング、リプログラミング、終末糖化産物 (AGEs)

● 研究概要

発生・再生分野で不可欠な幹細胞や受精卵の機能制御について研究しています。胚性幹細胞 (ES細胞) が未分化状態を維持する仕組みや受精卵のゲノム機能発現を誘導する細胞核内高次構造や転写制御機構について研究しています。



所属 遺伝子工学科
遺伝子機能制御学研究室
教授

氏名 三谷 匡
Mitani Tasuku

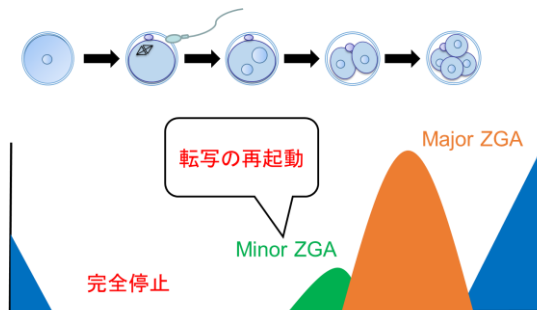
mitani@waka.kindai.ac.jp

<http://www.waka.kindai.ac.jp/tea/sentan/index.html>

● 研究テーマ

・受精卵における転写再起動の分子機構

哺乳動物の卵母細胞は転写が完全に停止状態にあるが、受精後、胚では自身の持つ遺伝情報を発現させる胚性ゲノムの活性化 (ZGA) という現象が生じる。しかし、この受精卵が休眠していた自らのゲノムを“再起動”する分子機構については未だ不明な点が多い。我々は、P-TEFb複合体によるPNAポリメラーゼIIの転写制御に着目し、これまでに受精卵ではユニークな分子機構により転写が制御されていることを見いだしている。生命の始まりを告げる最初の現象として、受精卵のゲノムを起動する仕組みを明らかにする生物学的意義は大きい。



Zernicka-Goetz et al., 2009を参考に作成

図1. マウス胚性ゲノムの活性化 (ZGA)

・マウス卵母細胞のクロマチンリモデリングと全能性獲得機構

受精卵が全能性獲得のクロマチン環境をつくり出すカギとみられる“ゲノムワイドなヒストンH2A.Zの除去”を制御する相互作用因子の同定とその仕組みを明らかにする。哺乳動物の胚は、受精後、ダイナミックなクロマチン構造変換を介したゲノムのリプログラミングを行うが、その工程においてヘテロクロマチンの主要な構成要素であるヒストンH2A.Zがクロマチンから一時的に消失する。我々は、体細胞核移植卵子の発生能を改善するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤がドナー体細胞核由来のヒストンH2A.Zを選択的に除去することを見出した。本研究は、卵子に特徴的に備わるヒストンH2A.ZならびにHDAC阻害剤と相互作用する分子をあぶり出し、それらを足掛かりにヒストンH2A.Zの除去の仕組みを明らかにする。さらに、その仕組みを利用し、クロマチンリモデリングを介した新規リプログラミング支援技術への展開をめざしている。

HDACi(TSA)処理は体細胞核移植胚の発生能を改善する。
(Kishigami et al., 2006)



図2. HDAC阻害剤によるヒストンH2A.Zの除去作用とリプログラミング

・メチルグリオキサールがマウスの生殖・発生に及ぼす影響

近年、終末糖化産物 (AGEs) が糖尿病や甲状腺機能異常症などとともに不妊患者の生殖機能にも関与している可能性が示されている。AGEsはグルコースなどの還元糖の代謝過程で生じる中間体のカルボニル化合物とタンパク質の糖化反応により生成され、その過程で活性酸素種 (ROS) の産生やタンパク質、DNAの糖化による機能障害をもたらす。このことから、卵巣内でのAGEsの蓄積が生殖・発生に影響していることが推察された。そこで、我々は、カルボニル化合物のうちタンパク質との反応性が高く、糖尿病などの危険因子であるメチルグリオキサール (MG) に注目し、MGがマウスの生殖・発生に及ぼす影響について、in vitroならびにin vivoの解析を行っている。さらに、糖化ストレスの制御による妊孕性の改善技術への展開をめざしている。



図3. 糖化ストレスと妊孕性

● 論文・特許等

【論文】

1. Effects of exposure to methylglyoxal on sperm motility and embryonic development after fertilization in mice. J. Reprod. Dev. Vol. 67, p123-133 (2021).
2. Reproductive medical providers' behaviors, considerations, and plans for fertility treatments during the COVID-19 pandemic in Japan: A nationwide web-based survey. Reprod. Med. Biol. Vol. 20, p123-132 (2021).
3. Visualization of the spatial arrangement of nuclear organization using three-dimensional in situ hybridization in early mouse embryos: A new "EASI-FISH chamber glass" for mammalian embryos. J. Reprod. Dev. Vol. 63, p167-174 (2017).

【特許】

1. 特許第3790268号：平成18年4月7日：有蹄類のEG細胞