

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		マウス生殖系列の発生分化と生殖機能の発現における生殖細胞内代謝経路の役割			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of intracellular metabolic regulation in mouse germline differentiation and reproductive function			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ハヤシ	名)ヨウヘイ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	林	陽平	報告年度 YR	2018年
	ローマ字 CZ	Hayashi	Yohei	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学加齢医学研究所・助教			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>本申請研究では、生殖細胞の発生分化過程で起こる代謝変換の制御機構、代謝攪乱の生殖機能への影響を解析することで、生殖細胞の細胞内代謝状態がいかにして生殖機能の制御に関わるかを解明することを目的として行った。</p> <p>始原生殖細胞の形成、分化の過程で代謝状態を制御する因子として転写因子やエピゲノム関連因子が挙げられる。特にヒストンのアセチル化やメチル化といったエピゲノム制御は、その基質であるアセチル-CoAやS-アデノシルメチオンといった化合物自体が代謝産物であること、これらの制御が代謝酵素遺伝子を含む広範な遺伝子発現に影響を与えることから、代謝調節と密接な関係にあると考えられる。</p> <p>したがって、本研究では、代謝調節とエピゲノム制御、および生殖細胞分化の関連性に特に焦点を当てて研究を進めた。当研究室で行われたスクリーニングにより、始原生殖細胞の形成に関わるエピゲノム因子として、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC3 とヒストンメチル化酵素 SETDB1 が特定された。これらの遺伝子ノックダウンは、培養下での多能性幹細胞からの始原生殖細胞形成を顕著に阻害した。</p> <p>また、その制御機構を検証したところ、HDAC3はヒストンH3/H4の脱アセチル化、SETDB1はヒストンH3K9のトリメチル化を介して体細胞遺伝子の発現を抑制しており、間接的に生殖細胞遺伝子の発現上昇に寄与していることが明らかになった。また、Hdac3やSetdb1のノックアウトマウスの解析から、これらの因子が個体内でも生殖細胞の形成に寄与していることを明らかにした。</p> <p>これらの結果を通して、エピゲノムの調節が生殖細胞の分化を制御する新規のメカニズムの提唱に至り、論文を発表した。生殖細胞のエピゲノムが代謝レベルでどのように制御されるかを解明し、代謝調節と生殖細胞分化を直接的に結びつけていくことが今後の課題となる。</p>					
キーワード FA	代謝調節	エピゲノム	生殖細胞	発生分化	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	Metabolomic and Proteomic Analyses of Mouse Primordial Germ Cells.								
	著者名 ^{GA}	Hayashi, Matsui	雑誌名 ^{GC}	Methods Mol. Biol.						
	ページ ^{GF}	7651_2018_164	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	doi: 10.1007	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Repression of somatic genes by selective recruitment of HDAC3 by BLIMP1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination.								
	著者名 ^{GA}	Mochizuki, Hayashi et al.	雑誌名 ^{GC}	Cell Reports						
	ページ ^{GF}	2682 ~ 2693	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	24	
雑誌	論文標題 ^{GB}	DNMTs and SETDB1 function as co-repressors in MAX-mediated repression of germ cell- related genes in mouse embryonic stem cells.								
	著者名 ^{GA}	Tatsumi, Hayashi et al.	雑誌名 ^{GC}	PLoS One						
	ページ ^{GF}	e0205969	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	13	
雑誌	論文標題 ^{GB}	SETDB1 is essential for mouse primordial germ cell fate determination by ensuring BMP signaling.								
	著者名 ^{GA}	Mochizuki et al.	雑誌名 ^{GC}	Development						
	ページ ^{GF}	pii: dev164160	発行年 ^{GE}	2	0	1	8	巻号 ^{GD}	145	
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		

欧文概要^{EZ}

The purpose of this research was to clarify how the intracellular metabolic state of germ cells is related to the control of reproductive function. Transcription factors and epigenome-related factors could critically impact the metabolic state during germ cell differentiation. In particular, epigenomic regulation such as acetylation and methylation of histones is considered to be closely related to metabolic control because substrates of these modifications themselves are metabolites, and epigenomic state widely affects for the gene expression of metabolic enzymes.

Therefore, in this study, we focused on the relationship between epigenomic regulation and germ cell differentiation. Through screening conducted in our laboratory, a histone deacetylase HDAC3 and a histone methyltransferase SETDB1 were identified as factors involved in the formation of primordial germ cells. Knockdown of these genes significantly inhibited primordial germ cell formation from pluripotent stem cells in culture.

In addition, HDAC3 and SETDB1 suppressed the expression of somatic genes via deacetylation of histone H3/H4 and trimethylation of histone H3K9, respectively, followed by the upregulation of germ cell-related genes. Analysis of Hdac3 and Setdb1 knockout mice further revealed that these factors contribute to germ cell formation *in vivo*.

These results led to the proposal of novel mechanisms by which epigenomic regulation controls germ cell differentiation. Elucidating how metabolic control could affect germ cell epigenome and differentiation will be the future task.