

## 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		マウス生殖細胞形成過程の時間軸におけるエピジェネティック制御機構の変化			
研究テーマ (欧文) AZ		Epigenetic regulation in the course of mouse germ cell development			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)イチャナギ	名)ケンジ	研究期間 B	2017 ~ 2019年
	漢字 CB	一柳	健司	報告年度 YR	2019年
	ローマ字 CZ	Ichyanagi	Kenji	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学 大学院生命農学研究科 動物科学専攻・教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>哺乳類ゲノムの多くの部分はレトロトランスポゾンと呼ばれる転移因子によって占められている。レトロトランスポゾンの転移はゲノム変異の原因となるため、特に次世代にゲノム情報を伝える生殖細胞は細胞ではレトロトランスポゾンの転写は抑制されている。これまでに雄性生殖細胞ではDNAメチル化、piRNA、ヒストン修飾などの様々なエピジェネティック制御システムがレトロトランスポゾン制御に関わっていることが報告されているが、生殖細胞の発生に伴ってこれらの制御機構がどのように役割を変えていくのかは不明な点が多い。本研究では piRNA 合成不全となる <i>Pld6</i> 変異体、DNA メチル化不全となる <i>Dnmt3l</i> 変異体、および H3K9me3 不全となる <i>Setdb1 (Eset)</i> 変異体における精原細胞と精母細胞のエピゲノムとトランスクリプトームを解析した。その結果、発生の前半では、レトロトランスポゾン制御に piRNA が主に関わっているが、精原細胞の時期には piRNA と DNA メチル化の役割が同等となり、さらに発生が進んで精母細胞になると DNA メチル化が重要な制御系となることを明らかにした。このような転換は、精原細胞から精母細胞にかけて DNA メチル化のレトロトランスポゾン制御への役割が大きくなることによって起きていることが示された。さらに、DNA メチル化が低下したレトロトランスポゾンでは H3K4me3 の増加が見られ、H3K9me3 の減少が見られた。これは、DNA メチル化がヒストン修飾パターンに影響を与えていることを意味する。一方、<i>Setdb1</i> 変異体では H3K9me3 が減少する領域でも DNA メチル化の減少は見られず、DNA メチル化は H3K9me3 に依存していないことを明らかにした。</p>					
キーワード FA	エピジェネティクス	レトロトランスポゾン	生殖細胞		

(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 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

A large parts of mammalian genomes are occupied by retrotransposons. Due to its mutagenic activity, retrotransposons are transcriptionally regulated in germ cells, a sole type of cells conveying genomic information to the next generation. Whereas it has been reported that retrotransposons are epigenetically regulated by DNA methylation, histone modification, and piRNAs, it remains obscure how these epigenetic regulatory systems are involved and how their roles change during the development of germ cells. In this research, we have analyzed transcriptomes and epigenomes in spermatogonia and spermatocytes of Pld6 KO mutants (lacking piRNAs), Dnmt3l KO mutants (deficient in DNA methylation), and Setdb1 KO mutants (deficient in H3K9 trimethylation). The results revealed the dynamic changes in the strategy to regulate retrotransposons. In the earlier stages of spermatogenesis, the piRNA system is the major mechanism. At the spermatogonial (stem cell) stage, DNA methylation becomes to play an important role so that the importance is comparable between the two systems. When germ cells enter meiosis, DNA methylation becomes to be the major mechanism. This big change in retrotransposon regulatory strategy is largely due to that DNA methylation becomes indispensable for transcriptional silencing. Moreover, we revealed that the loss of DNA methylation results in decrease in H3K9 trimethylation, suggesting that the maintenance of this repressive histone mark depends on the existence of DNA methylation. On the other hand, reduction of H3K9 trimethylation by the Setdb1 KO mutation did not reduce DNA methylation, suggesting the DNA methylation-centered mechanism for the establishing and maintenance of the repressive chromatin in germ cells. This is contrasted to the situation in somatic cells where H3K9 trimethylation is the central mechanism.