

受精直後の遺伝子発現影响着床後の発生に影響

-生殖補助医療の効率アップに期待-

1. 背景

初期胚の発生に関わる遺伝子発現の制御には、エピジェネティックな要因が深く関わっていることが知られている。今回は遺伝子発現を正に制御するクロマチンに含まれるヒストン H3 タンパク質の 4 番目のリジン残基 (H3K4) のメチル化に注目し、H3K4 がトリメチル化 (H3K4me3) されたときにそれを認識し、遺伝子発現を促進するクロマチンリモデリング因子 Chd1 の受精卵における機能解析を行った。

2. 研究手法・成果

受精直後に Chd1 を RNA 干渉 (siRNA : small interfering RNA を受精卵に顕微注入して、目的の遺伝子を抑制する方法) と呼ばれる方法で抑制すると、胚盤胞期までの発生過程において形態的な異常は全く観察されないが、着床後に異常が起こり産子に至る率が著しく低下することが明らかになった。受精直後の胚の遺伝子発現を調べた結果、胚性ゲノムの活性化 (受精後初めて遺伝子が発現する現象) 時期の Hmgpi 遺伝子の発現低下を誘引し、胎子形成に必要な遺伝子 Oct4 と胎盤形成に必要な遺伝子 Cdx2 の発現の低下が認められた。そこで、Chd1 を抑制した受精卵に Hmgpi の mRNA を同時に顕微注入すると産子に至るまでの発生能が回復した。以上のことから、受精直後の Chd1 が Hmgpi の発現を介して、正常な産子に至るまでの遺伝子発現を制御していることが明らかになった。

3. 波及効果

生殖補助医療で作出される受精卵では、様々なエピジェネティック異常 (体外受精卵における H3K4me3 量の低下や受精卵の凍結保存における H3K12 のアセチル化レベルの上昇) が報告されており、エピジェネティックな要因が受精卵の正常性に大きく関わっていることが報告されている。本研究においても、エピジェネティック因子である Chd1 が受精直後から個体に至るまでの発生過程で重要な機能を持っていることが明らかになった。このことから、受精直後に Chd1 がどれくらい発現していれば、受精卵が個体まで発生できるかを検討することによって、受精卵の品質 (子供になる能力) を早期に見極めることが可能となる。応用として、人の不妊治療において、受精直後の Chd1 の発現量を調べることによって、どの受精卵を母胎に戻せば高率に子供にまでなるかを判定できる技術開発にも結び付き、不妊治療を受けている女性の負担を軽減でき、高い妊娠率および出産率が期待できる。

4. 今後の予定

受精直後の Chd1 の発現量から受精卵の個体への発生能を予測する技術を開発する。
Chd1 が Hmgpi 以外にどのような遺伝子をターゲットにしているのかを解析する。

<論文タイトルと著者>

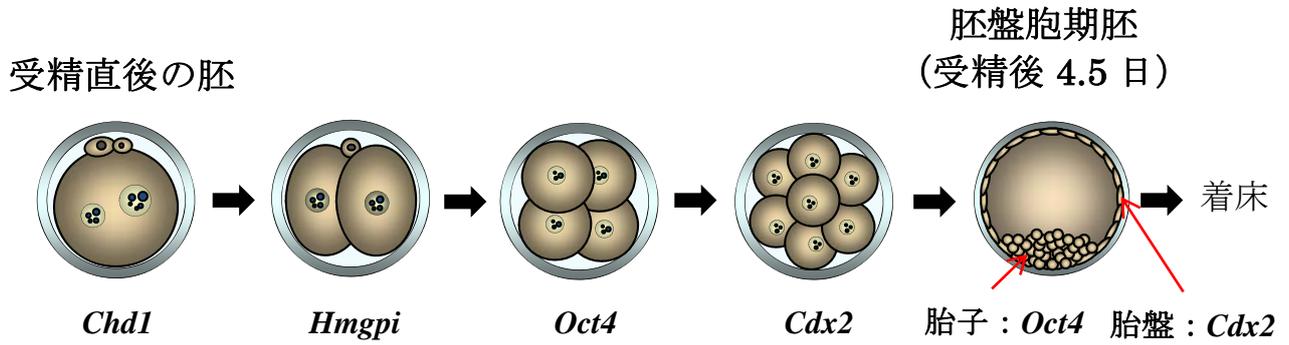
CHD1 acts via the *Hmgpi* pathway to regulate mouse early embryogenesis.

Suzuki S, Nozawa Y, Tsukamoto S, Kaneko T, Manabe I, Imai S, Minami N.

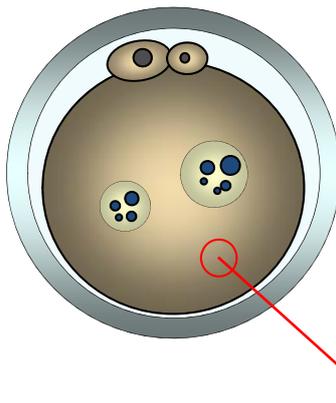
<用語解説>

1. エピジェネティック：DNA 塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現の変化を誘導する事象の形容詞。主なものとして、DNA のメチル化やヒストンの修飾（メチル化、リン酸化、アセチル化など）がある。
2. クロマチン：細胞内に存在する DNA とタンパク質の複合体。
3. クロマチンリモデリング因子：クロマチンに含まれるタンパク質を認識してクロマチンの構造を変化させる物質。
4. ヒストンのアセチル化：ヒストンアセチル化はヒストン中の特定のリジン残基のアミノ基 (-NH₂) をアミド (-NHCOCH₃) に変換することにより電荷を中和してしまうため、結果としてヒストン-DNA 間の結合を部分的に弱める。これによって、遺伝子発現が容易になる状態を作り出す。
5. siRNA：21-23 塩基対から成る二本鎖 RNA で、Dicer と呼ばれる酵素によって一本鎖に解離され、RISC と呼ばれる RNA 分解酵素を含んだ複合体を形成し、相補的な配列を持つ mRNA を分解する。
6. 生殖補助医療：体外受精（体外で精子と卵子を受精させる技術）、顕微授精（細いガラス針を用いて、精子を卵子に人為的に入れる技術）、受精卵の凍結保存、受精卵移植などの技術を用いて妊娠・出産を補助する医療のこと。

受精直後の発生過程と遺伝子発現



受精卵の品質検査 (*Chd1* の濃度測定)



定量 PCR

