

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 高杉 征樹

エピジェネティクスは長期的なゲノム制御機構で、多様な細胞の表現型の分子基盤である。ミトコンドリア機能は組織・細胞種により異なっており、例えば、肝臓では特に高い解毒機能を有するなど、の差異が認められている。ミトコンドリアを構成するタンパク質の大部分が核内 DNA にコードされている。本論文は、ミトコンドリアタンパク質をコードするゲノム DNA 領域はエピジェネティクス支配であるのか否か、また、常染色体のゲノム利用で性差が存在するのか否かに焦点を当て、DNA メチル化解析を中心に研究したものである。

DNA メチル化は主なエピジェネティクス機構の 1 つである。ほ乳類では、遺伝子領域には細胞の種類によって DNA のメチル化状態が異なる、DNA メチル化可変領域(組織・細胞依存的メチル化可変領域、tissue-dependent and differentially methylated region; T-DMR と略)が存在する。T-DMRs がメチル化されているとクロマチン構造が凝縮し、その結果、複製が遅れたり、遺伝子領域に T-DMRs が存在する場合は、遺伝子がサイレントになることが知られている。

第一章では、ミトコンドリア機能がエピジェネティクス制御下にあることを明らかにしようとしたもので、マウスの肝臓、脳、心筋の比較から核内ミトコンドリア遺伝子の網羅的 T-DMRs 解析が行われた。マウスの肝臓、脳、心筋を対象に、899 個のミトコンドリア構成・機能タンパク質遺伝子領域について核 DNA メチル化プロファイルを解析した結果、636 遺伝子に T-DMRs が存在する事が明らかになった。すなわち、主に核にコードされたミトコンドリア遺伝子の中で、薬物代謝に関与する遺伝子群は肝臓において低メチル化であるのに対して、脳や心臓では高度にメチル化されているなど、ミトコンドリアの組織特異的な機能が DNA メチル化レベルで制御されていることが明らかになったのである。解析する細胞と組織の種類が増えれば T-DMRs 数はさらに増加する。したがって、ミトコンドリア機能はエピジェネティクス制御下にあると結論できる。

第二章では核内ミトコンドリア遺伝子 *Hsd3b5* と *Cyp17a1* を含む 6 つの遺伝子について、DNA メチル化状態に性差が存在することを発見している。解析した T-DMRs において、16 週齢時点で性差が認められた。興味深いことに、4 週齢時点では認められず、その後に徐々にメチル化の差異が広がることが判明した。この時期は、成長ホルモンの分泌パターンに性差が生じる時期と一致する。そこで雄マウスに成長ホルモンを投与し、雌型の成長ホルモンパターンを模倣した結果、雌様の DNA メチル化状況が誘導されることが明らかとなった。性依存的 DNA メチル化の違いが、de novo DNA メチル化酵素の発現と関連していることも、肝臓の再生実験を通じて示唆された。

本研究で明らかにされたミトコンドリア遺伝子 T-DMRs 情報が、疾患の発症メカニズム解明に有用であることは間違いない。従来、ミトコンドリア DNA にはメチル化シトシンは存在しないことから、ミトコンドリア機能のエピジェネティクス制御の関与については否定的であった。本研究結果は従来の概念を覆すもので、ミトコンドリア機能はエピジェネティクス制御下にあることが明らかになった。ヒトの年齢依存的な多くの疾患において、ミトコンドリア機能の異常が報告されている。ミトコンドリアに含まれる mtDNA はその傷害の受けやすさから、疾患発症機序解明の観点から注目を浴びてき

た。ここで明らかになった核にコードされたミトコンドリア遺伝子には、ミトコンドリア DNA 修復系も含まれる。したがって、加齢に伴い DNA に変異が蓄積していくこともエピジェネティクス制御の異常で説明可能となった。大多数の核のミトコンドリア遺伝子に存在する T-DMRs には、成長ホルモンを含む細胞外因子に影響され得るものがあることも示された。細胞機能や薬理作用、疾患の発症率に性差が見られる場合、少なくとも性ステロイドホルモン以外の因子の関与も考慮する必要があることを示している。

本研究で明らかにされた核内ミトコンドリア遺伝子の可変的 DNA メチル化修飾領域、及びそのメチル化制御メカニズムは、ミトコンドリアが関係する疾患を含めた多くの生命現象を理解する上で重要な役割を果たす事が期待される。これらの発見は遺伝子制御の基礎として重要であるばかりでなく、病態モデル作成にも新たな視点を提供している。よって、審査委員一同は、本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。