

**【目的】** ゲノム情報は親から子へと伝達され生命の連続性を担保するが、哺乳類では DNA のメチル化など後成的に付与された情報 (エピゲノム) はほとんど遺伝しない。これは、配偶子の起源である始原生殖細胞 (primordial germ cell : PGC) におけるエピゲノムの消去と、その後の再構築からなる初期化機構による (エピゲノムリプログラミング)。PGC における DNA メチル化消去は、メチル化維持に必須の遺伝子 *Uhrf1* の発現抑制による受動的な機構によると考えられる。本研究の目的は、PGC の体外再構成および増殖システムを用いて、遺伝子プロモーターを含む機能ゲノム部位の世代間継承メカニズムを解明することである。

**【方法】** マウスにおいては、PGC 形成過程でゲノム DNA のメチル化が消去された後、雄では前精原細胞の分化にともなってゲノムワイドに再度メチル化を受ける。この再メチル化過程でのメチル化されにくく、低メチル化状態を維持するゲノム部位は、リプログラミング過程が異常であった場合に最も影響を受けやすいゲノム部位であると予想される。本研究ではまず、体外培養系および胚体内の PGC、前精原細胞におけるゲノムワイドな DNA メチル化および遺伝子発現データを解析し、PGC 形成過程で脱メチル化されるが、前精原細胞では再メチル化されず低メチル化状態を維持するプロモーターを同定した。

**【結果】** 上記の条件に合致するプロモーター (PGC で脱メチル化され前精原細胞で低メチル化状態を維持するプロモーター) は 1,081 個同定され、嗅覚受容体、鋤鼻受容体、シトクローム P450 構成因子など、重要な機能カテゴリーに属する遺伝子が有意に濃縮していた。これらの遺伝子は PGC 発生過程では全く発現しておらず、プロモーターの低メチル化は次世代における発現のために準備されたものである可能性があり興味深い。また、初期胚において *Uhrf1* タンパク質の分解に関わることが知られている *Pramel7* は、意外なことに PGC において全く発現が検出されなかった。その一方で、PRAME ファミリーに属する別の遺伝子 *Pramel1* の発現は PGC 発生過程で上昇しており、PGC における *Uhrf1* の転写後制御に関与する可能性があり、その機能検証は興味深い。

雄性生殖細胞への分化において低 DNA メチル化状態を維持するプロモーター群の同定

