

1 胎盤を介した肥満体質の遺伝機構の解明

井上 梓

【目的】 近年、親の肥満が子供の代謝疾患リスクを上昇させるという肥満体質の遺伝性が注目を集めている。しかし大規模なゲノム解析の結果、ゲノム変異の寄与は5~30%程度と見積もられており、ゲノム配列に非依存的な遺伝機構の存在が示唆される。生育環境などの交絡因子を排除できる動物モデルを用いた研究により、肥満体質の少なくとも一部は、卵のおそらくエピゲノムにより仲介されることが示唆されているが、その分子機構は全くわかっていない。そこで本研究では、肥満体質の母子遺伝に、卵から胎盤に伝達されるエピゲノムが関与すると仮説を立て、この検証に向けた知的基盤の構築を進めた。

【方法】 我々は以前に、卵のエピゲノム修飾の一つであるヒストン H3 リジン 27 トリメチル化 (H3K27me3) が、次世代の胚に伝達され、胎盤において片アレル性遺伝子発現を制御することを明らかにした。そして、H3K27me3 の母子伝達を阻害したマウスモデル (H3K27me3 の修飾酵素である *Eed* の欠損卵と野生型精子を受精させて生じる *Eed* 母性欠損体 : 以下、LOI (loss-of-imprinting) 変異体と略す) において、胎盤特異的インプリンティングの破綻と胎盤の過形成が起こることを見出した。さらに、LOI 変異体は出生後に過体重を示すことから、母体環境などにより生じた卵のエピゲノム変異が、胎盤を介して次世代の代謝形質に影響を与えるという、肥満体質の母子遺伝機構を説明する新たな仮説を着想した (図)。そこで、本仮説の検証に向けた取り組みの一つとして、胎盤過形成と出生後過体重の因果関係を明らかにする実験を計画した。すなわち、LOI 変異体の胎盤過形成を治すことで、出生後過体重が治るかどうか、という点の検証である。具体的には、LOI 変異体の胎盤では 6 個の胎盤特異的インプリンティング遺伝子が両アレルから発現 (2 倍量発現) しているが、この 6 個各々の遺伝子をヘテロ欠損させることで強制的に片アレル性発現 (1 倍量発現) を回復させ、LOI 変異体の胎盤を治す。

【結果】 CRISPR 等による遺伝子改変法により、6 個の胎盤特異的インプリンティング遺伝子である *Gab1*, *Jade1*, *Sfnbt2*, *Slc38a4*, *Smoc1*, *Xist* それぞれのヘテロ欠損マウスを得た。このヘテロ欠損体を LOI 変異体と交配させることで、胎盤過形成が回復するインプリンティング遺伝子を同定する計画であり、実験を進めている。この過程で我々は、X 染色体の不活性化に必須な *Xist* のヘテロ欠損により、LOI 変異体の胚性部分致死が大きく回復することを見出した。このことは、*Xist* の片アレル性発現制御が、発生自体における経世代 H3K27me3 の主要な役割であることを意味する。そこで、LOI 変異体の胚性部分致死を回避して胎盤回復実験を遂行するために、*Eed* と *Xist* の母性二重欠損マウスを作製した。

卵のエピゲノムが胎盤を介して次世代形質を制御する

