

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成31年3月28日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 佐賀大学医学部・分子生命科学講座・分子遺伝学
 職 名 講師(特定)
 研究代表者 東元 健

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:16029)

1. 共同研究課題名	間葉性異形成胎盤(PMD)におけるゲノムインプリンティングの役割			
2. 共同研究目的	間葉性異形成胎盤(PMD)では、30%で子宮内胎児死亡、20%で子宮内胎児発育不全(IUGR)にいたる。しかし、その発症原因は明らかとなっていない。PMDの治療基盤を確立するためには、原因遺伝子の同定とモデルマウスの樹立が必要である。そこで、ゲノム科学リソース分野 畑田出穂教授とともに、PMDの原因遺伝子の探索とそのモデルマウスの樹立を目指す。			
3. 共同研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 東元 健	医学部・分子生命科学講座・分子遺伝学・エピジェネティクス分野	講師(特定)	トランスジーン (ベクター)の構築	
(分担研究者) 副島 英伸	医学部・分子生命科学講座・分子遺伝学・エピジェネティクス分野	教授	病理組織学解析	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース	氏 名	畑田 出穂

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

間葉性異形成胎盤(Placental mesenchymal dysplasia: PMD)は、胞状奇胎と類似した囊胞状変化を呈し、組織学的にはトロホブラストの異常増殖を認めない胎盤形態異常である。部分胞状奇胎や胎児共存奇胎との鑑別を要し、高率に早産、胎児発育不全(FGR)、胎児死亡(IUFD)を合併する。これまでの共同研究によって、PMDの原因は、インプリント遺伝子の発現を制御するインプリンティング制御領域のエピゲノム異常だと考えられた。インプリント遺伝子には、全組織においてインプリント発現を示すユビキタスなものと胎盤特異的なものがあるが、その中でも、胎盤特異的インプリント遺伝子は、正常な胎盤形成やその機能に重要な役割を持つと推測される。実際、PMDにおいて、いくつかの胎盤特異的DMRは低メチル化が認められ、両アレル発現、つまり過剰発現を示した。今研究では、これら前年度の解析結果を元に、胎盤特異的インプリント遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成することで、PMDの原因遺伝子の同定とそのモデルマウスの樹立を目指す。

7. 共同研究の成果

PMDのbiparentalな肉眼的病変部と正常胎盤との間で、統計学的に有意に異常が認められたDMRは計15カ所であった。そのうち、全ての組織においてDMRを示すユビキタスDMRは9カ所、胎盤特異的DMRは6カ所であった。これらのDMRは全て低メチル化を示し、そのDMRによって制御されるインプリント遺伝子は両アレル発現、すなわち過剰発現を示すと考えられた。事実、RNAが採取可能なサンプルにおいて、DMRの低メチル化がインプリント遺伝子の異常な両アレル発現を惹起することを明らかにしている。また、異常を示すDMRのうち、胎盤特異的DMRは、胎盤の正常な発生に特に重要であることが示唆される。今年度は、異常を示した胎盤特異的DMRに影響されると考えられる計6つのインプリント遺伝子のcDNAをクローニングした。そのうち、5つはcDNAライブラリーを鋳型にしたPCRによって得ることができた。残り1つはPCRによって得ることができなかったため、DNAFORMから購入した。サンガー法により、全てのcDNAクローンの配列が正しいことを確認した。現在、胎盤特異的に過剰発現させるために、これらのcDNAを過剰発現ベクターに挿入している。今後これらを用い、PMDの原因遺伝子の同定とそのモデルマウスの樹立を目指す。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

1. Joh K, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki H, Soejima H. Growing oocyte-specific transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR. Epigenetics Chromatin. 11 (1): 28. 2018.
2. Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. Clin Epigenetics. 10 (1): 150. 2018.