

PRESS RELEASE



群馬大学
GUNMA UNIVERSITY

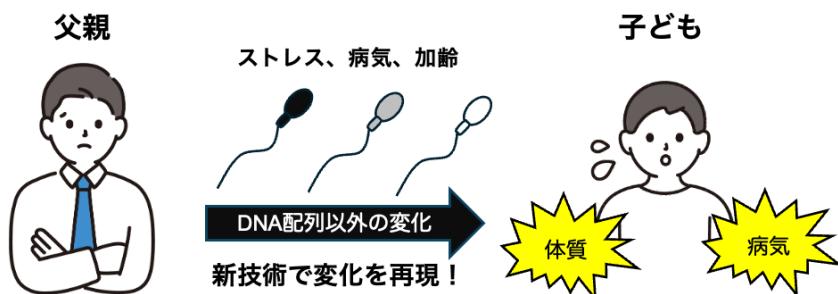
2025年12月25日

報道関係者各位

父親の精子に生じたDNA配列以外の変化が子に影響することを 世界で初めて証明

群馬大学生体調節研究所(群馬県前橋市) ゲノム科学リソース分野の堀居拓郎准教授、畠田出穂教授らの研究グループは、熊本大学、理化学研究所、山口大学との共同研究で、父親の精子に起きた“DNA配列以外の変化”が子どもに受け継がれ、体质や病気のなりやすさに影響することを世界で初めて証明しました。これまで、子どもの特徴は「親から受け継いだDNA配列だけで決まる」と考えられてきました。しかし近年、親がストレスや病気、加齢などの環境にさらされると、精子や卵子の遺伝子の働きに関わる情報に変化が起き、それが子や孫に伝わる可能性が指摘されていました。実際に、糖尿病の父親の子どもが糖尿病になりやすいことや、高齢の父親の子どもに自閉症が多いことなどが報告されています。ただし、こうした現象について父親の精子の変化が原因であることを直接示した研究は、これまでありませんでした。

今回、研究チームは精子のDNA配列は変えずに、特定の領域の遺伝子の働きの状態だけを狙って調節する新しい技術を開発しました。この技術を用いて、発症メカニズムが十分にわかっていないかった「シルバー・ラッセル症候群」と同様の遺伝子の働きの状態をマウスの精子に再現しました。その結果、この変化は受精後も子どもに受け継がれ、成長や体の特徴に異常が生じることが確認されました。これは、父親の精子に生じたDNA配列以外の変化が、病気の発症に関与していることを直接示した、世界で初めての証拠です。この成果は、精子を介して病気の影響が次世代に伝わる仕組みの理解を深めるだけでなく、将来的には、精子に生じた異常な状態を正常化する新たな治療法の開発につながることが期待されます。本研究の成果は2025年12月25日19:00（日本時間）に **Nature Communications** (IF=15.7) に掲載されました。



1. 本件のポイント

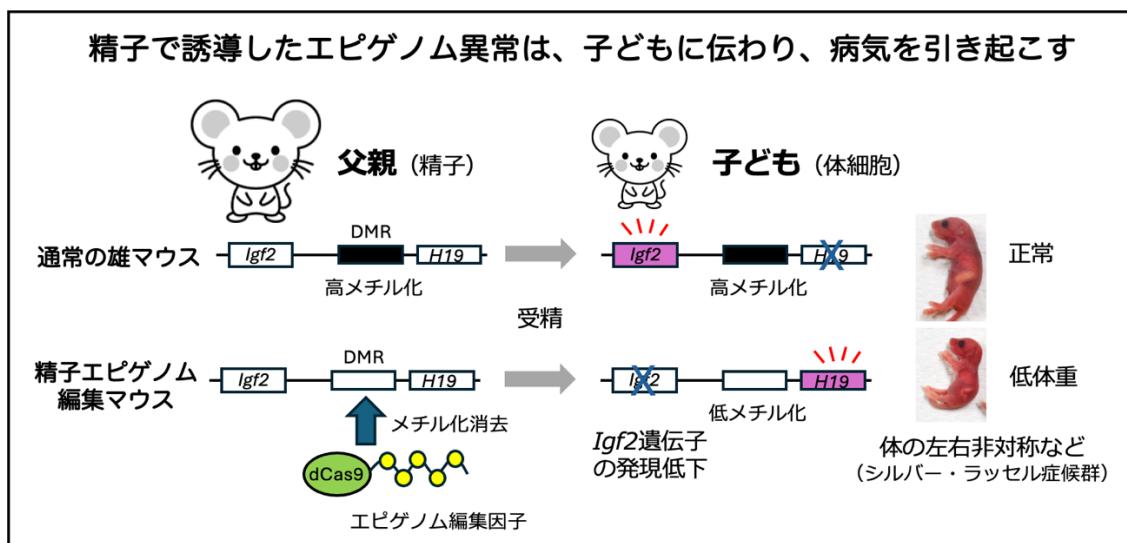
- 父親から子どもに受け継がれる体質や病気の中には、DNAの配列だけでは説明できないものがあり、その原因はこれまで明らかになっていませんでした。
- 今回の研究では、精子の特定の部分だけをDNAの配列を変えずに遺伝子の働きに関わる状態を調節する新しい方法を開発しました。
- この方法により、精子に生じたDNA配列以外の変化が子どもに受け継がれ、病気の発症に関与することを世界で初めて直接示しました。
- 一方で、精子に生じたDNA配列以外の変化の一部は、受精後に修復・調整される仕組みがあることも明らかになりました。
- この技術は、父親の精子に生じた変化がどのように子どもに影響するかを明らかにするだけでなく、将来的な病気の予防や治療法研究の発展につながる可能性があります。

2. 本件の概要

これまで、親の特徴はゲノムDNAの塩基配列としての情報が子どもに受け継がれることで決まると考えられてきました。しかし、近年では、特殊な環境で親にストレスを与えると、配偶子（精子や卵子）の遺伝子の働きを調節する仕組み（エピゲノム^{注1)}）に変化が生じ、それが子や孫に伝わり、体質の変化や病気を引き起こす可能性が示唆されています。ただし、これまでの研究では、配偶子で生じたエピゲノムの変化そのものが子孫に直接受け継がれているのか、あるいはストレスなどによって生じた“別の要因（DNA配列の変化など）”が影響しているのかを、はっきりと区別して示すことはできていませんでした。

本研究では、精子特異的に狙った遺伝子領域を対象にエピゲノムの一種であるDNAメチル化^{注2)}を消去する「精子特異的エピゲノム編集システム^{注3)}」を開発し、マウスで検証を行いました。このシステムでは、精子が作られる過程でのみエピゲノムを調節する因子が働くため、雄マウスでは精子に限って変化が生じます。今回標的とした遺伝子領域H19-DMR^{注4)}は、シルバー・ラッセル症候群^{注5)}の患者でエピゲノム異常が生じていることが知られていましたが、それがどのように病気につながるのかは分かっていました。この領域は通常、精子では高いメチル化状態にありますが、本システムを用いることで、そのメチル化状態を大きく変化させることに成功しました。その結果、精子で低下させたDNAメチル化の状態は一部が子どもにも受け継がれ、低体重や体の左右差といった、シルバー・ラッセル症候群に似た特徴が現れることが確認されました。一方で、精子で変化したDNAメチル化のすべてがそのまま受け継がれるわけではなく、受精後の過程で一部が回復する仕組みがあることも明らかになりました。さらに、その回復には、もう一つのエピゲノムの仕組みであるヒストン修飾H3K9me3^{注6)}が関与していることが分かりました。

本研究により、精子で生じたDNA配列以外の変化が一部は子どもに受け継がれ、体質の変化や病気の発症に関与しうることを、世界で初めて直接示しました。これまで不明であったシルバー・ラッセル症候群の発症の仕組みについても、精子で生じたエピゲノムの異常が受精後も一部で修復されずに子どもで維持され、遺伝子の働きに異常をもたらすことで発症につながる可能性があることを示しました。一方で、精子で生じたDNAメチル化の異常のすべてが受け継がれるわけではなく、受精後にそれらを部分的に修復・調整する「安全機構」が存在することも明らかになりました。近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的なエピゲノム解析が進み、精子に生じたエピゲノムの変化が子どもの病気に関与する可能性が指摘されていますが、本研究で開発した精子特異的エピゲノム編集システムを応用することで、どのような変化が実際に次世代へ伝わり、病気の発症に関与するのかを詳しく解明できると期待されます。さらに将来的には、こうした知見を基に、病気の予防や治療法研究の発展につながる可能性もあります。



* 本研究は、AMEDの創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS; Grant Number JP21am0101120およびJP24ama121049）、(株)生命科学インスティテュート、熊本大学発生医学研究所「発生医学の共同研究拠点」、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、東京生化学研究会の支援を受けて行われました。

<用語解説>

注1) エピゲノム

DNAの塩基配列を変えずに遺伝子の発現（オン・オフ）を制御する化学的修飾の総称。主な仕組みとして、DNAメチル化とヒストン修飾が挙げられます。

注2) DNAメチル化

DNAの塩基（主にシトシン）にメチル基（-CH₃）が付加される化学修飾のこと。エピジェネティックな調節の代表的な仕組みで、遺伝子発現を抑える役割を持ちます。逆にメチル化が消失すると遺伝子発現が活性化されます。

注3) 精子特異的エピゲノム編集システム

エピゲノム編集は、DNAの塩基配列を変えずに、遺伝子の発現を制御するエピゲノムを人為的に操作する技術のことです。代表的な方法として、ゲノム編集のCRISPR-Cas9システムのdCas9を利用した方法があります。DNA切断活性のないdCas9をエピジェネティック修飾因子と融合させることで、標的領域のエピゲノムを書き換えることができます。精子特異的エピゲノム編集では、減数分裂開始時のみ発現する*Stra8*遺伝子のプロモーターを用いてエピゲノム編集因子の発現誘導を行うため、雄マウスでは精子でのみエピゲノムの書き換えが起きます。

注4) H19-DMR

DMRはDifferentially Methylated Regionの略語で、H19遺伝子の近くにある刷り込み制御領域を指します。刷り込み遺伝子（親由来で発現が異なる遺伝子）の発現を調節する重要なエピジェネティック領域です。主にDNAメチル化状態によって、H19とIGF2という成長に関わる遺伝子の発現バランスを決定します。

注5) シルバー・ラッセル症候群 (Silver-Russell syndrome)

成長障害を特徴とするまれな先天性疾患。主な症状として、子宮内発育不全、体の左右非対称、特徴的な顔貌（三角形の顔、額が広い）などが挙げられます。IGF2遺伝子の発現減少などにより発症すると考えられています。

注6) H3K9me3

ヒストン修飾の一種。「H3」はヒストンH3タンパク質を指し、「K9」はその9番目のリジン（Lysine）残基、「me3」はトリメチル化（メチル基が3つ付く）を意味します。遺伝子発現の抑制に関与し、特にヘテロクロマチン形成（DNAが凝縮して転写されにくい状態）に重要な役割を果たします。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学生体調節研究所ゲノム科学リソース分野

<http://epigenome.dept.showa.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

論文名: **Germline epigenome editing identifies H3K9me3 as a mediator of intergenerational DNA methylation recovery in mice**

掲載誌: **Nature Communications** (英国)

公開日: **2025年12月25日19:00 (日本時間)**

著者: 堀居拓郎^{1*}, 森田純代¹, 日野信次朗², 日野裕子², 福嶋悠人³, 小林良祐¹, 木村美香¹, 中尾光善², 水上洋一⁴, 井上梓^{3,5}, 畠田出穂^{1,6*} (1. 群馬大学・生体調節研究所・ゲノム科学リソース分野, 2. 熊本大学・発生医学研究所・細胞医学分野, 3. 理化学研究所・生命医科学研究センター・疾患エピゲノム遺伝研究チーム, 4. 山口大学大学研究推進機構・総合科学実験センター・遺伝子実験施設, 5. 東京都立大学, 6. 群馬大学未来先端研究機構・ウイルスベクター開発研究センター, *責任著者)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 ゲノム科学リソース分野 教授 畠田 出穂 TEL: 027-220-8057
E-MAIL: hatada@gunma-u.ac.jp

准教授 堀居 拓郎 TEL: 027-220-8057
E-MAIL: horii@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 溝田 哲也 TEL: 027-220-8822
E-MAIL: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp