

令和元年 9 月 27 日	発表者 田房 峻
【Journal】 <i>Nature</i> . 2019 , 573, 271-275.	
【Title】 Maternal vitamin C regulates reprogramming of DNA methylation and germline development	
【Affiliation & Authors】 Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research, University of California, San Francisco, CA, USA. DiTroia, S. P. Percharde, M. Guerquin, M. R. Wall, E. Collignon, E. Ebata, K. T. Mesh, K. Mahesula, S. Agathocleous, M. Laird, D. J. Livera, G. Ramalho-Santos, M.	
【Abstract】 DNA の塩基配列によらず遺伝子の発現を制御するエピジェネティクスは、環境など外的要因の影響を受けることが知られている。その中でも生殖細胞系は、世代を越えてエピジェネティックな変化をもたらす可能性があるという観点で非常に興味深い。そのうち、哺乳動物の生殖細胞系では、5-methylcytosine をヒドロキシル化し、5-hydroxymethylcytosine (5-hmc) に変換する TET1 が、DNA の適切なメチル化状態を維持するために必要であるという報告がされている。TET1 の活性化にはビタミン C (VitC) などの栄養素が不可欠であるが、生殖細胞系におけるビタミン C の役割は不明であった。そこで本研究では、母体の生殖細胞系におけるビタミン C の機能解明を検討した。初めに筆者らは、VitC 欠損マウス (<i>Gulo</i> ^{-/-}) を用いて生殖細胞系の発達におけるビタミン C の役割を評価した。その結果、ビタミン C 欠損は胚および生殖腺の発達には影響を与えないが、減数分裂の進行抑制に伴う生殖細胞数の減少および TET1 依存性の生殖細胞系遺伝子 (STRA8, SYCP3) の発現欠損をもたらした。また、ビタミン C 欠損下で生まれたマウスの生殖細胞を評価したところ、卵子の発生が抑制され、着床率の減少、流産の増加が確認された。つづいて、RRBS (Reduced Representation Bisulfite Sequencing) 法により DNA のメチル化状態を解析したところ、ビタミン C 欠損生殖細胞では TET1 ^{-/-} 生殖細胞と同様の高メチル化状態が誘導されていた。また、5-hmc の発現レベルの大幅な減少が確認されたことから、ビタミン C 不足が TET1 の喪失をもたらすことが明らかになった。以上の結果より、母体のビタミン C は適切な DNA メチル化と胎児生殖細胞の発達に必要であるということが明らかになった。	