

Title	Effects of Stella on DNA methylation dynamics during primordial germ cell development
Author(s)	中島, 啓行
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60039
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なかしまひろゆき 中島啓行
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 26261 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Effects of Stella on DNA methylation dynamics during primordial germ cell development (Stellaが始原生殖細胞におけるDNAメチル化動態に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 仲野 徹 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 濱田 博司

論文内容の要旨

DNA methylation is a central epigenetic event that regulates cellular differentiation, reprogramming, and pathogenesis. Genome-wide DNA demethylation occurs in preimplantation embryos and in embryonic germ cell precursors called primordial germ cells (PGCs). Previous study showed that Stella, which is a protein expressing in zygotes and PGCs, protects the maternal genome from Ten Eleven Translocation 3 (Tet3)-mediated conversion of 5-methylcytosine (5mC) to 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) in zygotes. However, the functions of Stella during PGC development remain unknown.

Here, I describe the effects of Stella deficiency on DNA methylation dynamics during PGC maturation using Stella null mutant embryos. Bisulfite sequence analysis revealed that retrotransposon genes, such as long interspersed nuclear element-1 (Line-1) and intracisternal A-particle (IAP), showed higher methylation levels in Stella-null PGCs. Two kinds of DNA demethylation mechanism are proposed in PGCs; one is active demethylation and the other is passive demethylation. In active demethylation pathway, 5mC is replaced with unmodified cytosine by enzymes, such as Tet family and base excision repair (BER)-related proteins. Passive demethylation is caused by replication-dependent dilution of 5mC in the absence of maintenance DNA methylation. To ask whether Stella is involved in active DNA demethylation, the amounts of 5hmC, which is an intermediate of active demethylation, were investigated.

Oxidative bisulfite sequence analysis revealed that the amounts of 5hmC in Line-1 and IAP were slightly decreased in the Stella-deficient PGCs, suggesting that the efficiency of conversion of 5mC to 5hmC is reduced in Stella-null condition. These results indicate that Stella is involved in the Tet-mediated active demethylation process during reprogramming of PGCs.

論文審査の結果の要旨

DNAメチル化は様々な遺伝子発現の制御に関わるエピジェネティックな修飾の一つであり、生殖細胞の前駆体である始原生殖細胞ではゲノムワイドなDNA脱メチル化が生じることが分かっている。しかしながら、そのDNA脱メチル化においてどのゲノム領域がどのような機構によって脱メチル化を受けるかは分かっていない。申請者は、始原生殖細胞で発現するタンパク質、Stellaのノックアウトマウスを解析し、Stellaノックアウトの始原生殖細胞ではレトロトランスポゾン領域で能動的脱メチル化の中間体であるヒドロキシルメチル化シトシンが減少すること、およびDNA脱メチル化が正常に進行しなくなることを報告した。これまでに始原生殖細胞におけるDNA脱メチル化にヒドロキシルメチル化シトシンを介した能動的脱メチル化が関与することを示す報告は無く、その新規性の高さから申請者の研究は本審査を受けるに足るものと認める。