

生殖系列サイクルのゲノム安定性の制御機構
Genome stability control of germline stem cell cycle

京都大学 医生物学研究所 発生エピゲノム分野 中馬新一郎

研究成果概要

ライフ時間進行に伴い増加する生殖細胞の突然変異は、次世代の個体異常の原因となる。すなわちゲノム恒常性は次世代の安全性に直結する重要な要素である。従来、主に遺伝学的解析から生殖細胞は体細胞よりもゲノム変異率が低い事が報告されてきた。実際に研究代表者はマウス精子幹細胞株のゲノム変異率を全ゲノム解析を用いて測定し、多能性幹細胞株と比べて約 1/5 程度の低いレベルに維持される事を明らかにした。しかし、生殖細胞のゲノム変異率が何故多能性幹細胞や体細胞と比べて低いのか具体的な分子メカニズムは未解明である。

本研究では、生殖細胞のゲノム変異を抑制する分子基盤とその機能変容が生殖機能や次世代に与える影響を解明する為に、(1) マウス精子幹細胞株、多能性幹細胞株、体細胞株等のゲノム変異率や変異パターンを全ゲノム解析等により計測する、(2) CRISPR スクリーニングや低分子化合物スクリーニング等により(1)に影響を与える遺伝子・経路を探索する、(3) (2)により推定された機能遺伝子・経路候補についてゲノム編集マウスや薬剤投与マウスなどを用いて生殖細胞や次世代個体のゲノム変異率や変異パターンを詳細に解析する、事を目的とする。

令和 7 年度は、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、次世代シーケンスのショートリードデータの全ゲノム解析による single nucleotide variant (SNV)、insertion deletion (INDEL)、copy number variation (CNV)、structural variation (SV) 及び phasing/haplotyping 解析を行い、さらにゲノム変異の解析精度向上の為に nanorate duplex sequence 解析 (Abascal et al., Nature, 2021) を用いて各種作用機序の異なる変異原を処理したマウスの各種体細胞及び生殖細胞のゲノム変異率の比較を実施した。