

初期胚発生における DNA 及びヒストンメチル化修飾の重要性

塚 口 智 将¹、守 田 昂太郎²、
宮 本 圭³、松 本 和 也^{1,2}

要 旨

哺乳類の初期胚では、分化全能性を獲得するために、受精直後に終末分化した精子と卵子のエピゲノムの情報がリセットされる。この現象では、遺伝子の転写制御に関与する DNA やヒストンのメチル化及びアセチル化修飾がダイナミックに変化することが知られている。受精後、遺伝子の転写抑制に関わる DNA のメチル化修飾は、酵素及び DNA 複製によって取り除かれ、その後再び、DNA メチル基転移酵素 (DNA methyltransferases, DNMTs) が働くことにより、特定の遺伝子の転写制御が行われる。ヒストンにおいては、histone methyltransferase (HMT) によるメチル化、histone acetyltransferase (HAT) によるアセチル化などの修飾がクロマチン構造の変化を誘起させ、転写の活性あるいは抑制に関わっている。以上のように遺伝子の発現は、DNA やヒストン修飾の相互の働きかけによって制御されていると考えられる。したがって、初期胚で起こる DNA 及びヒストン修飾の機構やそれらの修飾の持つ役割を知ることで、エピジェネティックリプログラミングの詳細な分子機構を深く理解することができる。さらに、それらの知見を iPS 細胞作製効率の向上や分化誘導の改善に応用させることで、再生医療や創薬分野への貢献が期待される。そこで本稿では、哺乳類の初期胚において発生に必要な遺伝子の転写制御に関与している DNA 及びヒストンのメチル化修飾について概説する。

キーワード：初期胚、DNA メチル化、ヒストン修飾、遺伝子発現制御、エピジェネティックリプログラミング

1. 緒 論

受精卵では、精子または卵子由来の因子が作用することで、DNA やヒストンの化学修飾、クロマチン構造の変化などが起き、正常な発生に必要な転写制御を誘起し、終末分化した精子と卵子のゲノムは未分化状態へとリプログラミングされる。現在、このエピジェネティックリプログラミングの過程において、ゲノム全体のメチル化レベルが低下する DNA 脱メチル化と呼ばれる現象が起こることが第一義的な要因であると考えられている⁽¹⁾。

哺乳類の受精卵では、受精直後、精子と卵子のゲノム DNA は、脱メチル化され、発生に必要な遺伝子の転写が活性化される⁽²⁾。この初期胚で起こる DNA の脱メチル化には、複製依存的 DNA 脱メチル化と TET3 依存的 DNA 脱メチル化が存在し、雌雄両ゲノム間のメチル化レベルの減少率に非対称性がみられる (図 1)。近年、これらの DNA 脱メチル化の詳細な分子機構について、積極的に研究が進み、様々な知見が報告されてきている。

また、ヒストン修飾も遺伝子発現制御に関与していることが知られている⁽³⁾。ヒストン修飾は、主にコ

原稿受付 2015年2月24日

本研究は近畿大学生物理工学部戦略的研究 No.13-IV-7, 2014 の助成を受けた。

1. 近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930

2. 近畿大学大学院生物理工学研究科生物工学専攻 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930

3. Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute, The Henry Wellcome Building of Cancer and Developmental Biology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QN, UK

アヒストンの N 末端側のヌクレオソームから突出したアミノ酸配列（ヒストンテイル）におけるメチル基やアセチル基の付加を介して、クロマチン構造が弛緩あるいは凝縮することで、遺伝子の転写活性や転写抑制に関与している。多くのヒストン修飾についての機能的な役割はまだ解明されていないながらも、lysine methyltransferases (KMT) が寄与するリジンと protein arginine methyltransferases (PRMTs) が寄与するアルギニンのメチル化修飾は広く研究されてきた⁽⁴⁾。これらの酵素群は N 末端から数えて、特定の位置に存在するリジン及びアルギニンをメチル化し、クロマチン構造の弛緩または凝縮を引き起こす。クロマチン構造の変化は、転写因子の結合を促進あるいは阻害することで、遺伝子の転写を制御している。

上記より遺伝子発現制御には、ヒストン修飾が複雑に関与していることが分かる。初期胚におけるこれらの修飾の詳細な機構や役割を解明することは、胚性幹細胞（ES 細胞）及び人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の多能性獲得に関与する分子機構の解明に繋がり、さらに再生医療及び創薬分野の進歩に貢献することが期待される。

本稿では、ヒストン修飾と DNA のメチル化の役割に焦点を当て、初期胚における DNA 及びヒストンのメチル化修飾に関する知見を紹介するとともに、今後のエピジェネティック制御と胚発生に関する研究の方向性について論ずる。

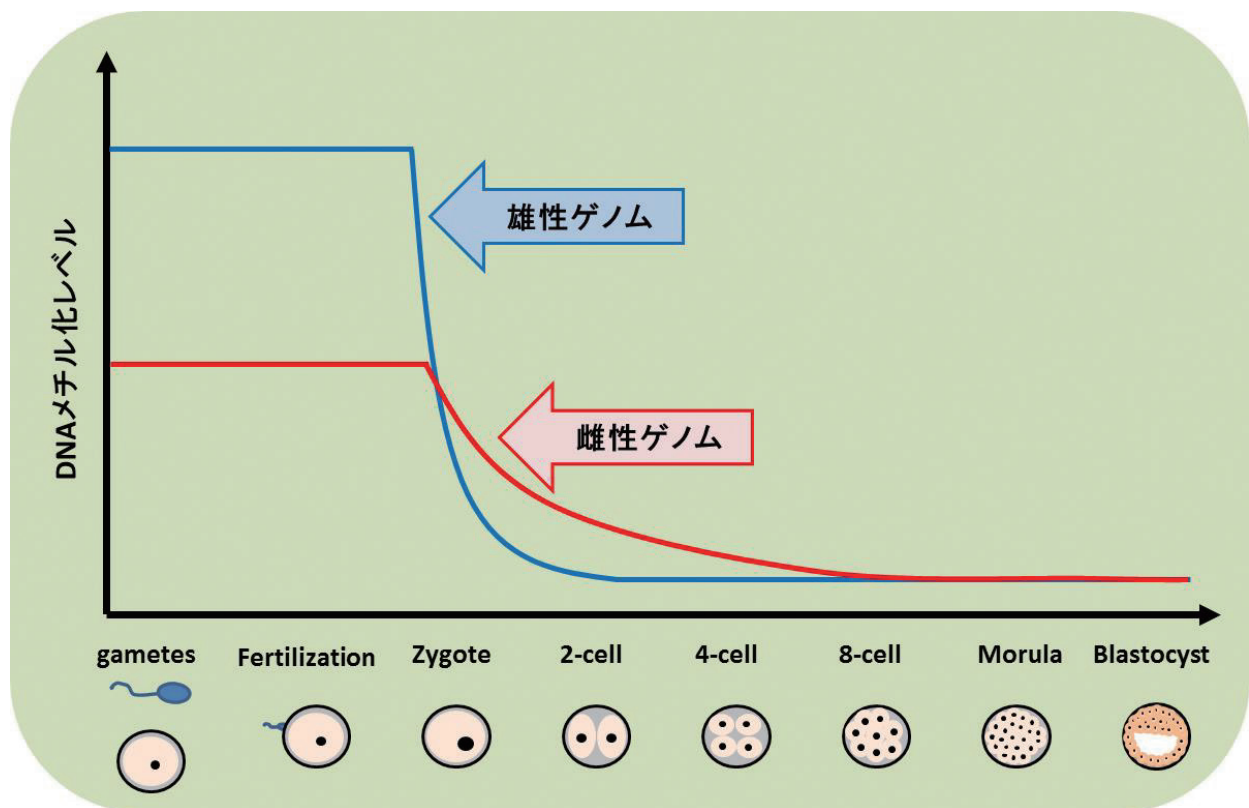


図1 初期胚におけるメチル化レベルの変化

雄性ゲノムでは、受精直後に 5mC が TET3 により 5hmC に酸化されることで、メチル化レベルが著しく低下する TET 依存的脱メチル化が起こる（青色）。一方、雌性ゲノムでは、DNA 複製にともない、5mC が希釈的に減少する複製依存的脱メチル化が起こる（赤色）。

2. 初期胚で起こる DNA 脱メチル化について

DNA のメチル化は、ゲノムの機能を制御する主なエピジェネティック修飾の一つであり⁽¹⁾、シトシンの複素環の 5 番目の炭素にメチル基を付加させる働きを持つ DNA methyltransferases (DNMTs) により果たされることが知られている。ほとんどの DNA メチル化は CpG ジヌクレオチドで起こり、通常、転写抑制マークとしてみなされ⁽²⁾、X 染色体の不活性化やゲノムインプリンティング、レトロトランスポゾンの抑制に重要である^(5,6)。

受精前の精子と卵子のゲノムでは、既に DNA がメチル化され、遺伝子発現が抑制されている。この時、精子のゲノムでは、卵子に比べ、高メチル化状態となっている⁽⁷⁾ (図 1)。受精直後、雌雄両方の DNA は脱メチル化され、正常な胚発生に必要な遺伝子の転写が活性化される。着床前胚における卵割中の雌性ゲノムでは、DNA メチル化の維持に必要なとされる Dnmt1 の活性が欠乏し、DNA 複製によって、希釈的に 5-メチルシトシン (5-methyl cytosine, 5mC) のレベルが減少していく複製依存的 DNA 脱メチル化が起こる。これに対して、雄性ゲノムでは、1 細胞期間に、ten-eleven translocation (TET) ファミリータンパク質の TET3 が 5mC を酸化し、5-ヒドロキシメチルシトシン (5-hydroxymethyl cytosine, 5hmC) に変換することで 5mC のレベルを急激に低下させる TET3 依存的 DNA 脱メチル化が起こる⁽⁸⁾。雌性前核における PGC7 (STELLA, DPPA3 とも呼ばれる) は TET3 による酸化から雌性ゲノムを防御することが明らかになっていたが⁽⁹⁾、最近の研究により、1 細胞期間の雌雄両ゲノムにおいて、それぞれ TET3 依存的に DNA 脱メチル化が起こることが明らかになった^(10,11)。また母性の *Tet3* をノックアウトした初期胚の解析結果から、TET3 は 2 細胞期胚で起こる胚性ゲノムの活性化 (zygotic gene activation, ZGA) や着床前胚の発生に影響しないことも明らかになった⁽¹¹⁾。

TET ファミリータンパク質はさらに 5hmC を酸化させ、5-ホルミルシトシン (5-formylcytosine, 5fC)、5-カルボキシルシトシン (5-carboxylcytosine, 5caC) に変換させる働きを持つ⁽¹²⁾。しかし、5hmC、5fC、5caC がどのような機構でメチル化されていないシトシンに置き換えられるのかは不明であった。始原生殖細胞における脱メチル化機構では、activation-induced deaminase (AID) 及び apolipoprotein B editing enzyme catalytic polypeptides (APOBEC) の脱アミノ酵素が、5mC をチミン (thymine, T) に変換する機能を持つことや、5hmC を 5-ヒドロキシメチルウラシル (5-hydroxymethyl uracil, 5hmU) に変換する機能を持ち、さらに、T、5hmU、5fC、5caC は、TDG、SMUG1、MBD4 のようなグリコシラーゼの働きによる塩基修復に関与する base excision repair (BER) 機構または複製依存的 DNA 脱メチル化により、メチル化されていない元のシトシンに置き換えられることが明らかになっている⁽¹³⁾。最近の研究で、*Tdg* をノックアウトしたマウス初期胚の研究により、初期胚に起こる脱メチル化機構では TDG を必要とせず、DNA 複製に依存し希釈的に 5hmC やその酸化物をメチル化されていないシトシンに置き換えられることが明らかになった^(14,15)。これらのことから、雄性ゲノムにおいても複製依存的 DNA 脱メチル化が起こることが示唆されている。

3. ヒストンメチル化修飾による遺伝子発現制御

ヒストン修飾は、クロマチン構造を弛緩 (ユークロマチン) あるいは、凝縮 (ヘテロクロマチン) させることで遺伝子の発現制御に関与している。ヒストン修飾におけるメチル化はリジン、アルギニン、ヒスチジンのようなアミノ酸残基で起こり、その中で、リジンとアルギニンのメチル化は広く研究されている⁽⁴⁾。メチル基供与体として S-adenosyl-L-methionine (SAM または AdoMet) を使用する酵素のグループは、リジン側鎖の ϵ -アミノ基にメチル基を付加する働きを持つ⁽¹⁶⁾。そのグループの一つとして、進化的に保存

されている SET ドメイン (Su(var) 3-9、enhancer of Zeste、Tritorax) を含むリジンメチル基転移酵素 (lysine methyltransferases: KMT) がある⁽¹⁷⁾ (図 2)。この SET ドメインタンパク質には SUV39、SET1、SET2、EZ、RIZ、SMYD、SUV4-20 の 7 つのファミリーに加え、SET7/9 と SET8 (PRSET7) が知られている⁽¹⁷⁾。上記の酵素がヒストン H3K4 (ヒストン H3 の N 末端から 4 番目のリジン)、K9、K27、K36、ヒストン H4K20 などのコアヒストン中のリジン残基をメチル化することで転写制御が行なわれる⁽¹⁸⁾。例えば、メチル化された H3K4 と K36 はユークロマチン構造に、メチル化された H3K9、K27、H4K20 はヘテロクロマチン構造に多いことが明らかになっている⁽¹⁹⁾。

リジン残基は、モノ、ジ、トリメチル化されるのに対し、アルギニン残基は、モノ、ジメチル化しかなく、加えてアルギニンのジメチル化には非対称性ジメチル化 (asymmetrical dimethylarginine, ADMA) と対称性ジメチル化 (symmetrical dimethylarginine, SDMA) の 2 つのパターンが存在する⁽²⁰⁾。アルギニンのメチル化には、アルギニンメチル基転移酵素 PRMTs が関与しており、このファミリーには、ADMA にジメチル化させる Type I (PRMT1、3、4、6、8) と、SDMA にジメチル化させる Type II (PRMT5、7、9) に分類される⁽²¹⁾。PRMT2、10、11 については、まだ不明な点が多く、分類はされていない⁽²¹⁾。また、PRMT7 は、ターゲットとするリジンをジメチル化せず、モノメチル化だけに寄与する Type III にも分類されている (図 2)。同じアルギニン残基をターゲットにしたジメチル化でも、ADMA と SDMA の違いにより働きが異なる。例えば、Type I の PRMT1 と Type II の PRMT5 は同じ H4R3 (ヒストン H4 の N 末端から 3 番目のアルギニン) をジメチル化する働きを持ち、PRMT1 は非対称的に (H4R3me2a)、PRMT5 は対称的に (H4R3me2s) ジメチル化させる。H4R3me2a はいくつかの Estrogen Receptor (ER) 制御遺

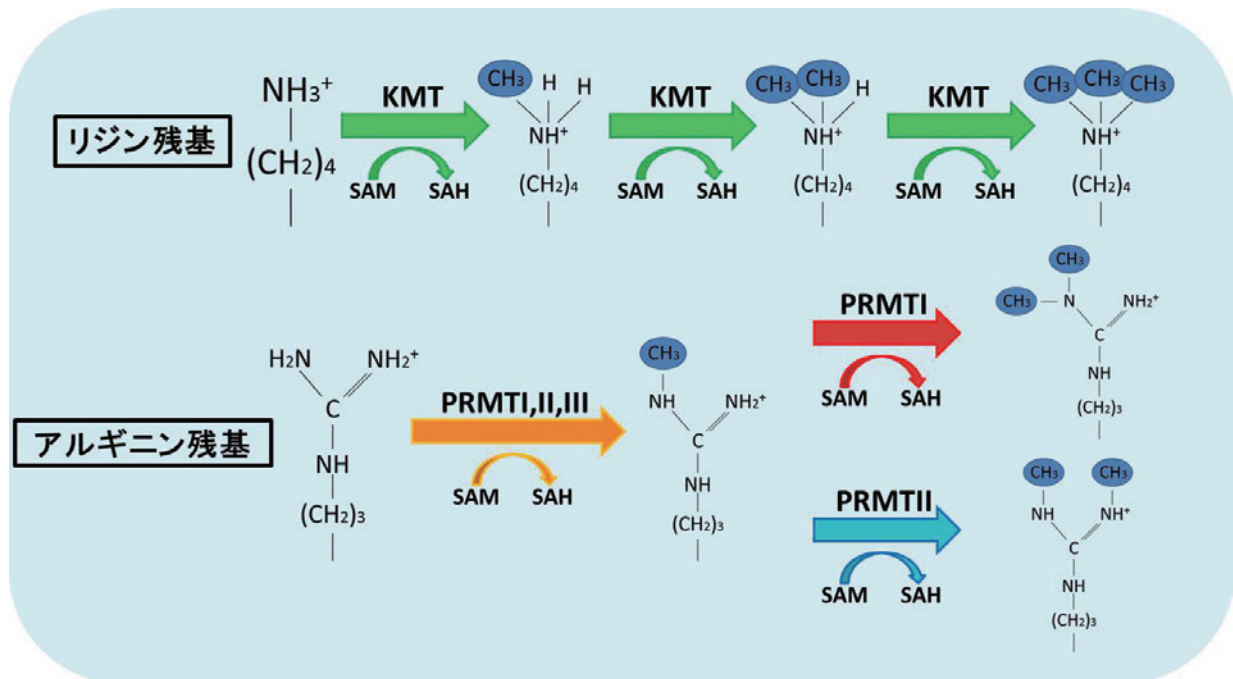


図 2 リジン及びアルギニン残基のモノ、ジ、トリメチル化機構

リジン残基は SET ドメインを含む KMT ファミリーが働くことにより、モノ、ジ、トリメチル化される (上段)。一方、アルギニン残基は PRMT ファミリーによりモノ、ジメチル化される (下段)。Type I PRMT は非対称性ジメチル化に (赤色矢印)、Type II PRMT は対称性ジメチル化にそれぞれジメチル化する働きを持つ (青色矢印)。KMT、PRMT はそれぞれ、メチル基供与体 SAM を S-adenosyl-L-homocysteine (SAH または AdoHcy) に変換し、メチル基を寄与させる。

伝子の転写活性マークとして働くが、H4R3me2s はいくつかの遺伝子の転写抑制マークとして働く⁽²⁰⁾。

このようにヒストンのメチル化は、DNA のメチル化のような遺伝子の発現抑制の働きだけでなく、転写活性など様々な生命現象に関与していると言える。

4. 初期胚におけるヒストン修飾の働き

転写抑制マークとして働く H3K27 のトリメチル化は、DNA のメチル化とともに、X 染色体の不活化に関与することが明らかになっており⁽²²⁾、哺乳類の初期胚における前核期の雌性ゲノムでは常にみられるにも関わらず、雄性ゲノムでは全くみられない⁽²³⁾。

PRMT5 による H4R3 及び H2AR3 (H4/H2AR3) のメチル化は、転写抑制に関与するヒストン修飾であるが、マウス初期胚の受精時に急激に減少し胚盤胞期まで低いレベルのまま維持されている^(23, 24)。この現象は、受精後の胚の遺伝子活性に関与していると考えられている。また、H4/H2AR3 のメチル化は、生殖細胞のリプログラミング間でみられないことから、エピジェネティックリプログラミングへの関与が示唆されている⁽²³⁾。

哺乳類の初期胚における 4 細胞期では、4 細胞が形成される際の割球の方向及び順序に依存し、発生の運命と分化能に違いが生じることが明らかになり、この時、H3R26 のメチル化が 4 細胞期胚形成時の割球の方向及び順序の違いにより、メチル化レベルが変化したことから、ヒストンアルギニン残基のメチル化が細胞の運命と分化能に関連することが示唆されている⁽²⁵⁾。

初期胚で起こるヒストン修飾はメチル化以外にも存在する。例えば、精子形成の間、ヒストンに置き換えられているアルギニンリッチの核タンパク質である精子のプロタミンは、受精後すぐに、母性由来の低メチル化かつ高アセチル化ヒストンに置き換えられる⁽²³⁾。その際、置き換えられるヒストンの H4K5 と K12 のアセチル化は、雄性前核に取り込まれる際に重要であると考えられている⁽²³⁾。さらに、このプロタミンとヒストンの置き換えは、雄性ゲノムに起こる能動的 DNA 脱メチル化のきっかけとなる⁽²⁶⁾。

ES 細胞において、転写抑制マークであるヒストン H3K9 のモノ及びジメチル化 (H3K9me1/2) が豊富な領域では、DNMT によりメチル化された DNA 中の 5mC に MECP2 のようなメチル化 CpG 結合タンパク質が結合し、遺伝子発現が抑制され、反対に、転写活性マークであるヒストン H3K4 のトリメチル化 (H3K4me3) が豊富な領域では、TET が 5mC を 5hmC に酸化させることで、MECP2 は結合できず、発現が活性化される⁽²⁷⁾。しかし、転写活性マークである H3K4me3 と転写抑制マークである H3K27me3 の豊富な領域では、5hmC と TET はコリプレッサー複合体である SIN3A を介して、遺伝子発現抑制に関与している⁽²⁷⁾。TET による 5mC の除去はまた、Polycomb repressive complex 2 (PRC2) のリクルートを促進し、メチル化されていない CpG に結合することにより転写は抑制される⁽²⁷⁾。

このように、ヒストン修飾は DNA のメチル化修飾と連携したエピジェネティック制御により初期発生前に深く関与している。

5. 結 論

本稿では、初期胚で起こる DNA とヒストンのメチル化修飾による遺伝子発現制御は、全能性獲得に向けたリプログラミングの要因となり、正常な発生において重要であることを示した。この DNA のメチル化やヒストン修飾はそれぞれ単独で起こるのではなく、それらが緊密に連携することにより遺伝子の発現が制御されている。さらに、ヒストン修飾には、他にもアセチル化やリン酸化、ユビキチン化など多数の修飾が存在し、これらのヒストン修飾の初期発生におけるエピジェネティックリプログラミングへの関与

は興味深い点である。また、TET3 依存的 DNA 脱メチル化についても、徐々に解明されつつあるが、未だ不明な点が多く、詳細な機構は明らかになっていない。最近では、生殖細胞で特異的に発現している新規遺伝子 *Gonad specific expression gene* (*Gse*) が受精卵におけるヒストン H3、H4 に結合することや、GSE が雄性ゲノムの DNA 脱メチル化に関与することが明らかになっており^(28, 29)、今後、ヒストン修飾と DNA のメチル化の関係についての解明が進むであろう。

初期胚における DNA 及びヒストン修飾が連携して引き起こすエピジェネティックリプログラミングによる遺伝子発現制御の詳細な分子機構が解明されれば、多分化能を持つ iPS 細胞の作製効率の向上や、分化誘導の改善に応用でき、再生医療や創薬分野へのさらなる発展が期待される。

参考文献

1. Reik, W., Dean, W., Walter, J. (2001) Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293, 1089-1093.
2. Dean, W. (2014) DNA methylation and demethylation: A pathway to gametogenesis and development. *Molecular Reproduction and Development* 81, 113-125.
3. Kouzarides, T. (2007) Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693-705.
4. Izzo, A., Schneider, R. (2010) Chatting histone modifications in mammals. *Briefings in Functional Genomics* 9, 429-443.
5. Handy, D. E., Castro, R., Loscalzo, J. (2011) Epigenetic modifications basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation* 123, 2145-2156.
6. Messerschmidt, D. M., Knowles, B. B., Solter, D. (2014) DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes & Development* 28, 812-828.
7. Guo, H., Zhu, P., Yan, L., Li, R., Hu, B., Lian, Y., Yan, J., Ren, X., Lin, S., Li, J., Jin, X., Shi, X., Liu, P., Wang, X., Wang, W., Wei, Y., Li, X., Guo, F., Wu, X., Fan, X., Yong, J., Wen, L., Xie, SX., Tang, F., Qiao, J. (2014) The DNA methylation landscape of human early embryos. *Nature* 511, 606-610.
8. Gu, T. P., Guo, F., Yang, H., Wu, H. P., Xu, G. F., Liu, W., Xie, Z. G., Shi, L., He, X., Jin, S. G., Iqbal, K., Shi, Y. G., Deng, Z., Szabó, P. E., Pfeifer, G. P., Li, J., Xu, G. L. (2011) The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature* 477, 606-610.
9. Cantone, I., Fisher, A. G. (2013) Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 282-289.
10. Wang, L., Zhang, J., Duan, J., Gao, X., Zhu, W., Lu, X., Yang, L., Zhang, J., Li, G., Ci, W., Li, W., Zhou, Q., Aluru, N., Tang, F., He, C., Huang, X., Liu, J. (2014) Programming and inheritance of parental DNA methylomes in mammals. *Cell* 157, 979-991.
11. Shen, L., Inoue, A., He, J., Liu, Y., Lu, F., Zhang, Y. (2014) Tet3 and DNA replication mediate demethylation of both the maternal and paternal genomes in mouse zygotes. *Cell Stem Cell* 15, 459-470.
12. Kohli, R. M., Zhang, Y. (2013) TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 502, 472-479.
13. Seisenberger, S., Peat, J. R., Hore, T. A., Santos, F., Dean, W., Reik, W. (2013) Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. *Philosophical transactions of the royal society B: Biological Sciences* 368, doi:10.1098/rstb.2011.0330.

14. Guo, F., Li, X., Liang, D., Li, T., Zhu, P., Guo, H., Wu, X., Wen, L., Gu, T. P., Hu, B., Walsh, C.P., Li, J., Tang, F., Xu, G. L. (2014) Active and passive demethylation of male and female pronuclear DNA in the mammalian zygote. *Cell Stem Cell* 15, 447–458.
15. Inoue, A., Zhang, Y. (2011) Replication-dependent loss of 5-hydroxymethylcytosine in mouse preimplantation embryos. *Science* 334, 194.
16. Lanouette, S., Mongeon, V., Figeys, D., Couture, J. F. (2014) The functional diversity of protein lysine methylation. *Molecular Systems Biology* 10. doi: 10.1002/msb.134974.
17. Dillon, S. C., Zhang, X., Trievel, R. C., Cheng, X. (2005) The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases. *Genome Biology* 6, doi: 10.1186/gb-2005-6-8-227.
18. Hublitz, P., Albert, M., Peters, A. H. (2009) Mechanisms of transcriptional repression by histone lysine methylation. *International Journal of Developmental Biology* 53, doi: 10.1387/ijdb.082717ph.
19. Fuchs, J., Demidov, D., Houben, A., Schubert, I. (2006) Chromosomal histone modification patterns—from conservation to diversity. *Trends in Plant Science* 11, 199–208.
20. Di Lorenzo, A., Bedford, M. T. (2011) Histone arginine methylation. *FEBS letters* 585, 2024–2031.
21. Litt, M., Qiu, Y., Huang, S. (2009) Histone arginine methylations: their roles in chromatin dynamics and transcriptional regulation. *Bioscience Reports* 29, 131–141.
22. Plath, K., Fang, J., Mlynarczyk-Evans, S. K., Cao, R., Worringer, K. A., Wang, H., de la Cruz, C. C., Otte, A. P., Panning, B., Zhang, Y. (2003) Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation. *Science* 300, 131–135.
23. Burton, A., Torres-Padilla, M. E. (2010) Epigenetic reprogramming and development: a unique heterochromatin organization in the preimplantation mouse embryo. *Briefings in Functional Genomics* 9, 444–454.
24. Sarmiento, O. F., Digilio, L. C., Wang, Y., Perlin, J., Herr, J. C., Allis, C. D., Coonrod, S. A. (2004) Dynamic alterations of specific histone modifications during early murine development. *Journal of Cell Science* 117, 4449–4459.
25. Torres-Padilla, M. E., Parfitt, D. E., Kouzarides, T., Zernicka-Goetz, M. (2007) Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo. *Nature* 445, 214–218.
26. Jenkins, T. G., Carrell, D. T. (2012) Dynamic alterations in the paternal epigenetic landscape following fertilization. *Frontiers in Genetics* doi: 10.3389/fgene.2012.00143.
27. Branco, M. R., Ficz, G., Reik, W. (2011) Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nature Reviews Genetics* 13, 7–13.
28. Mizuno, S., Sono, Y., Matsuoka, T., Matsumoto, K., Saeki, K., Hosoi, Y., Fukuda, A., Morimoto, Y., Iritani, A. (2006) Expression and subcellular localization of GSE protein in germ cells and preimplantation embryos. *Journal of Reproduction and Development* 52, 429–438.
29. Hatanaka, Y., Shimizu, N., Nishikawa, S., Tokoro, M., Shin, S. W., Nishihara, T., Amano, T., Anzai, M., Kato, H., Mitani, T., Hosoi, Y., Kishigami, S., Matsumoto, K. (2013) GSE is a maternal factor involved in active DNA demethylation in zygotes. *PloS One* 8, doi: 10.1371/journal.pone.0060205

英文抄録

DNA and histone methylation in early development

Tomomasa Tsukaguchi¹, Kohtaro Morita², Kei Miyamoto³, and Kazuya Matsumoto^{1,2}

In mammalian early embryo, epigenome information of sperm and oocytes is reset to acquire the developmental totipotency. This phenomenon is accompanied by the dynamic changes in DNA and histone modifications. DNA methylation involved in transcriptional repression is removed by the enzymes or DNA replication after fertilization. The genome is remethylated by DNA methyltransferases (DNMTs) and the specific set of genes is transcriptionally repressed. Histone modifications such as methylation by histone methyltransferases (HMTs) and acetylation by histone acetyltransferases (HATs) also induce changes in chromatin structure and are involved in transcriptional regulation. Therefore, gene expression regulation seems to be achieved by the combination of DNA and histone modifications. Consequently, understanding mechanisms and roles of DNA and histone modifications can be a clue to understand detailed mechanism of epigenetic reprogramming. Moreover, the basic knowledge about epigenetic reprogramming to improve iPS cell conversion and induction of differentiation would contribute to the fields of regenerative medicine and innovative drug development. Here, we will review DNA and histone methylation related to transcriptional regulation of genes necessary for development in mammalian early embryo.

Keywords: early embryo, DNA methylation, histone modification, gene expression regulation, epigenetic reprogramming.

1. Department of Biology Oriented Science and Technology, Kinki University, Wakayama 649-6493, Japan

2. Graduate School of Biology Oriented Science and Technology, Kinki University, Wakayama 649-6493, Japan

3. Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute, The Henry Wellcome Building of Cancer and Developmental Biology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QN, UK