

令和2年9月18日

報道機関 各位

熊本大学
東京大学 定量生命科学研究所

**減数分裂における父方由来・母方由来の染色体のマッチングを
“大黒柱”として支えるタンパク質の役割を解明**

[ポイント]

- ・生殖細胞を作るために必要な減数分裂時に、染色体同士のマッチングを正常に行うための監視役を果たす因子が、コヒーシとよばれるタンパク質の働きを借りて機能することを明らかにしました。
- ・父方由来、母方由来の染色体の遺伝情報の交換を行う場である軸構造の“大黒柱”として、コヒーシが極めて重要な役割を担っていることを明らかにしました。

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎准教授のグループは、東京大学定量生命科学研究所の藤原靖浩助教・岡田由紀教授の研究チームとの共同で、精子・卵子の形成に必要な減数分裂の過程で父方由来、母方由来の染色体がマッチングして遺伝情報の交換を行う「相同染色体の対合」において監視役を果たす因子を呼び込む仕組みを明らかにしました。これまで、減数分裂の過程で染色体が遺伝情報の交換を行う仕組みの詳細は明らかになっていなかったため、今後不妊症の原因解明などの生殖医療の進展につながる可能性があります。

本研究成果は、令和2年9月15日(水)11時(米国東部時間)に、科学学術誌「PLoS Genetics」のオンライン版に掲載されました。本研究は文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究(非ゲノム情報複製)の支援を受けて実施したものです。

[発表概要]

卵巣や精巣では減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂が行われて卵子や精子が作り出されます。このとき父方、母方の2つの同じ種類の相同な染色体が整列する「相同染色体の対合」と呼ばれる過程を経て、減数分裂組換えによって遺伝情報の部分的な交換が行われます(図1)。「相同染色体の対合」は父方DNAと母方DNAをマッチングさせて、それらの間でDNA配列の交換を促進するために必須の過程ですが、これがうまくいかないと減数分裂組換えが正常に起きずに卵子や精子の形成ができなくなってしまいます。この「相同染色体の対合」には正確にマッチングが起きているかを監視するメカニズムがあることが知られています。しかしながら、その「相同染色体の対合」の監視役を染色体の上に呼び込むメカニズムの詳細は不明な点が多く、その機能破綻は不妊症などの生殖医療とも直結する重要な問題でありながらあまりよく解明されていない課題でした。熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎准教授と東京大学定量科学研

研究所の岡田由紀教授・藤原靖弘助教のグループは、「相同染色体の対合」においてコヒーシンと呼ばれるタンパク質が「相同染色体の対合」の監視役の因子を呼び寄せることを明らかにし、染色体を束ねる軸構造のいわば“大黒柱”として重要な役割を担うことを突き止めました。

[成果]

先行研究では、HORMAD1 と呼ばれるタンパク質が染色体の上に沿って出現し、相同染色体のマッチングがうまく行われているかを監視することが知られていました。本研究では減数分裂の際に HORMAD1 がどのように染色体上に呼び込まれるのか、そのメカニズムについて検討しました。質量分析法*¹ を駆使した解析の結果、HORMAD1 が SYCP2 とコヒーシンとよばれる2つのタンパク質と結合することが判明しました。SYCP2 とコヒーシンはいずれも減数分裂期の染色体を構成する主要な因子ですが、どちらがより重役を担っているかについてさらに検討したところ、ゲノム編集*² によりマウスの SYCP2 遺伝子の働きをなくしても HORMAD1 がコヒーシンとの結合によって染色体上に現れて機能するのに対して、コヒーシンの働きをなくした場合には HORMAD1 が染色体上に正常に現れなくなることがわかりました。したがって「相同染色体の対合」に先駆けて、コヒーシンが HORMAD1 を呼び寄せる目印として働いて染色体上に繋ぎ留める役割を担うことが明らかとなりました（図2）。減数分裂の過程で、染色体は「軸」と呼ばれる特殊な芯のような構造によって束ねられています。この染色体の「軸」構造は、父方と母方染色体のマッチングと遺伝情報の交換が正常に行われるための場として極めて重要な役割を担っていますが、コヒーシン分子が言わば染色体の軸構造の「大黒柱」として働くことがわかりました（図3）。

[展開]

今回の成果はマウスを用いて検証されたものですが、ヒトの生殖細胞でも同じくコヒーシンや HORMAD1 タンパク質が働いています。この仕組みが働かないと減数分裂組換え反応がうまく起こらなくなるため、精子・卵子形成が著しく低下し不妊となってしまいます。ヒトの不妊症は原因が不明とされる症例が多いことが知られています。今回の発見は、卵子・精子形成不全を示す不妊症の病態の解明に資することが期待されます。

[用語解説]

***1：質量分析法**：未知のタンパク質の種類を解析する解析手法。株式会社島津製作所の田中耕一氏がこの技術の開発でノーベル化学賞を受賞したことで知られる。

***2：ゲノム編集**：遺伝子の DNA 配列を人為的に書き換えることのできる新手法。遺伝子を自在に編集できるため、マウス受精卵にこの操作を行うと、生まれてくる子世代で特定の遺伝子の働きを調べることができる。

[論文情報]

論文名 : Meiotic cohesins mediate initial loading of HORMAD1 to the chromosomes and coordinate SC formation during meiotic prophase.

著者 : Fujiwara Y., Horisawa-Takada Y., Inoue E., Tani N., Shibuya H., Fujimura S., Kariyazono R., Sakata T., Ohta K., Araki K., Okada Y., Ishiguro K.

掲載誌 : PLOS Genetics (2020) 1009048

DOI : 10.1371/journal.pgen.1009048

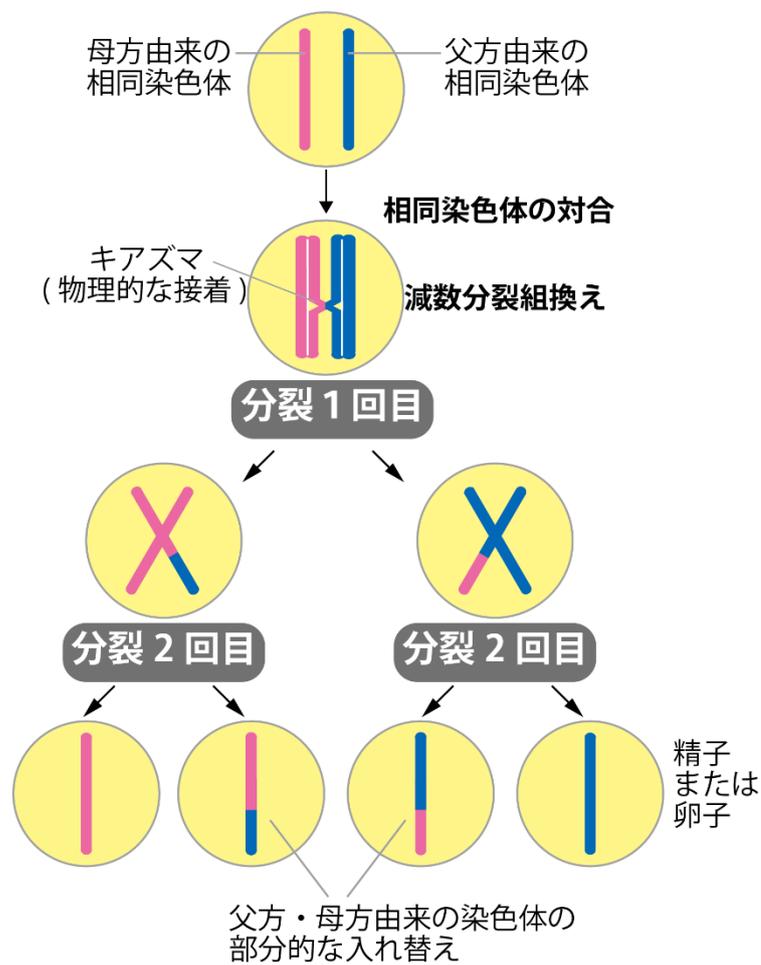


図1 減数分裂における父方・母方由来の相同染色体の対合と遺伝情報の部分的入れ替え

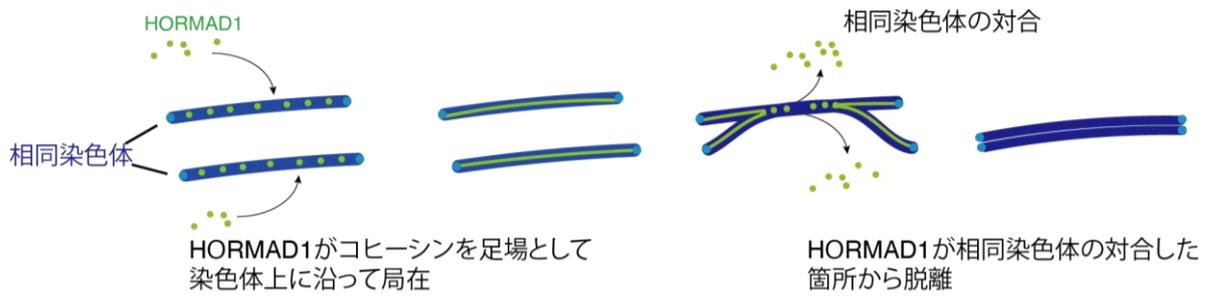


図 2 相同染色体の対合の監視役 HORMAD1 の染色体上への局在

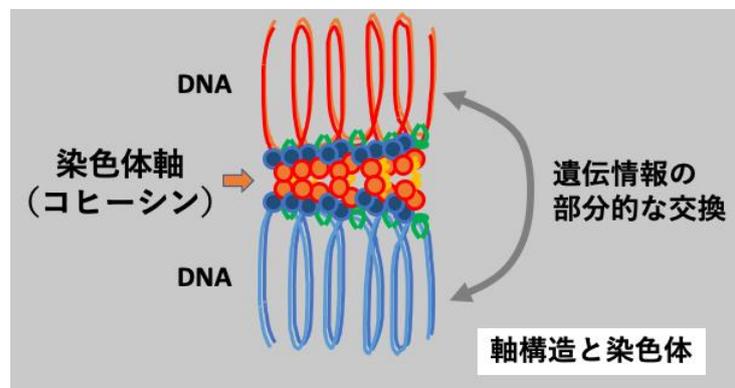


図 3 相同染色体マッチングを監視するための染色体軸構造

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

熊本大学 発生医学研究所 染色体制御分野

准教授 石黒 啓一郎

電話：096-373-6606

E-mail: ishiguro@kumamoto-u.ac.jp

東京大学 定量生命科学研究所 病態発生制御研究分野

教授 岡田 由紀

電話番号：03-5841-7831

E-mail: ytokada@iqb.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関すること＞

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

電話：096-342-3269

E-mail: sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

東京大学 定量生命科学研究所総務チーム

電話：03-5841-7813 内線：27813

E-mail: soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp