

不妊の原因にかかわる遺伝子を発見

— 卵子や精子の形成に必要な細胞分裂のメカニズムを解明 —

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、卵子や精子の形成に必要な染色体の減数分裂をコントロールする遺伝子を発見し、「MEIOSIN」（マイオーシン）と名付けました。これまで、卵子や精子が作られる際の減数分裂を引き起こすメカニズムの詳細は明らかになっていなかったため、今後の不妊治療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2月6日（木）11時（米国東部時間）に、世界的権威のある米国 Cell Press 社が刊行する科学学術誌「Developmental Cell」のオンライン版に掲載されます。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（配偶子産生制御、配偶子インテグリティ、生殖エピゲノム、非ゲノム情報複製）の支援を受けて実施したものです。

【ポイント】

- 卵子や精子が作られる際の減数分裂の“スイッチ”として働く遺伝子を特定し、これを減数分裂開始因子「MEIOSIN」（マイオーシン）と名付けて公表しました。
- MEIOSINは、からだ全体の組織・器官で通常行われる体細胞分裂から減数分裂への切り替えに働く司令塔の役割を果たすことを明らかにしました。
- MEIOSINに障害がおきると卵子や精子が作られず不妊となることを明らかにしました。

【研究の内容】

全身の組織・器官では、通常「体細胞分裂」と呼ばれる細胞分裂によって延々と細胞の増殖が行われます。一方、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。いずれも細胞分裂でありながら、体細胞分裂は同じ染色体（遺伝情報）を倍加させてからそのコピーを均等に分裂することにより元と同じ2つの細胞を作り出すのに対して、減数分裂は染色体の数が元の半分になることにより母方・父方の遺伝情報だけを持つ卵子や精子を作り出します（図1）。卵巣や精巣では、はじめは通常通りの体細胞分裂を行って細胞増殖が行われ、ある一時期を境に減数分裂が行われます。しかしながら、体細胞分裂から減数分裂に切り替わるメカニズムの詳細は不明であり、減数分裂のコントロールは不妊症治療などの生殖医療とも直結する重要な問題でありながら、世界的にも長年解明されない課題でした。

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎准教授のグループは、生殖細胞が卵子や精子を作り出す過程で減数分裂がどのように起きているのかを調べるために卵巣と精巣内に含まれるタンパク質の解析を行いました。質量分析法*1を駆使した解析により、減数分裂の“スイッチ”として働く遺伝子を特定し、これを減数分裂開始因子「MEIOSIN」（マイオーシン）と命名しました。この MEIOSIN は、卵巣や精巣内で減数分裂が始まる直前の特定の時期にだけ活性化するという極めて珍しい性質を持っていることがわかりました。そこで、ゲノム編集*2によりマウスの MEIOSIN の働きをなくすと、オスもメスも減数分裂が起こらなくなるため、卵子や精子がまったく作られず不妊となることが判明しました（図2）。さらにそれらのマウスの卵巣・精巣を詳細に解析することにより、MEIOSIN が減数分裂の発動に必須の働きをしており、卵子や精子の形成に関わる重要な遺伝子であることを解明しました。

【成果】

今回新たに発見した MEIOSIN が、卵巣・精巣内で特殊な細胞分裂である減数分裂を開始させる働きをもつことを明らかにしました。また、MEIOSIN は卵子・精子を形成するための数百種類の遺伝子に一斉にスイッチを入れる司令塔の役割を果たしていることを明らかにしました。MEIOSIN は、減数分裂の発動に必須の働きをしており、卵子や精子の形成に関わる重要な遺伝子であることから、今後の不妊治療などの生殖医療の進展につながる可能性があります。

【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、MEIOSIN はヒトにも存在することがわかりました。ヒトに見られる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、特に卵子や精子の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。

また、ヒトでは加齢卵子で減数分裂の異常が起こりやすく、流産やダウン症などの染色体異常を引き起こす原因となることが知られています。近年の晩婚化傾向や高齢出産などの社会的背景からも、将来的には減数分裂のクオリティを担保する技術開発の応用へと発展することが期待されます。

さらに、卵子・精子の細胞分裂をコントロールできるようになれば、畜産業や水産業での生産向上や希少種の繁殖の補助にも役に立つことが期待されます。

今回の研究により MEIOSIN が減数分裂のスイッチを入れ、それによって数百種類におよぶ精子・卵子の形成に関わる遺伝子が一斉に働くことがわかりましたが、それらの働きの詳細はまだ十分に解明されていません。今回研究を進める中で、さらに数百種類におよぶ遺伝子が機能未解明のまま眠っていることが判明しました。今後は卵子・精子の形成過程におけるこれらの遺伝子の働きを解明することにより、生殖医療に大いに貢献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 : MEIOSIN directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells
 著者 : Kei-ichiro Ishiguro, Kumi Matsuura, Naoki Tani, Naoki Takeda, Shingo Usuki, Mariko Yamane, Michihiko Sugimoto, Sayoko Fujimura, Mihoko Hosokawa, Shinichiro Chuma, Minoru S.H. Ko, Kimi Araki and Hitoshi Niwa
 掲載誌 : Developmental Cell
 DOI : <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.01.010>

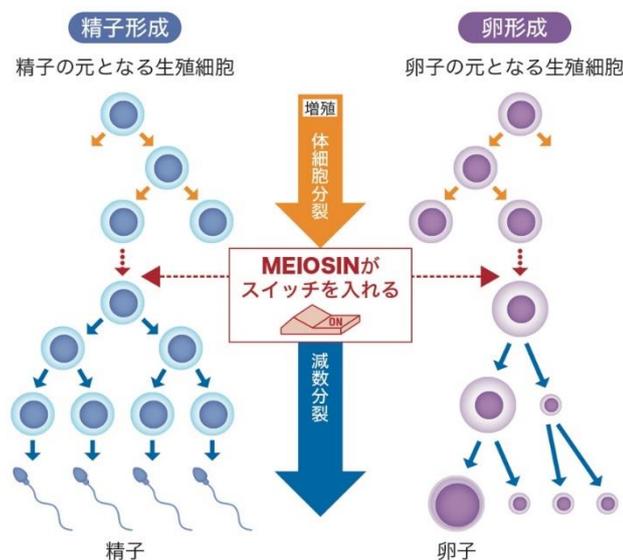


図 1 体細胞分裂から減数分裂に切り替わるメカニズム

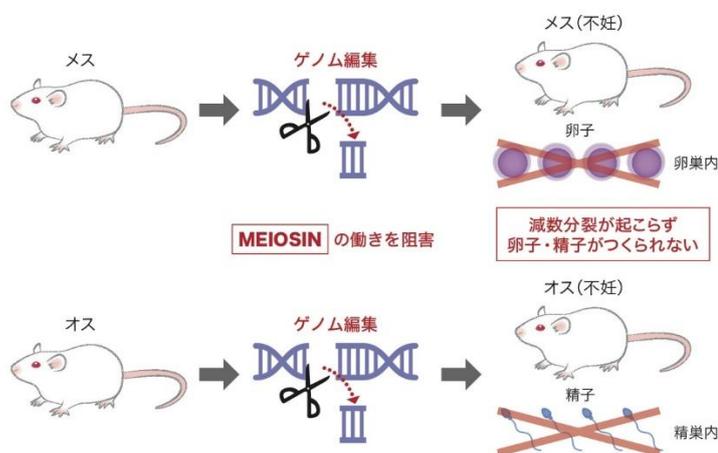


図 2 マウスを使ったゲノム編集により MEIOSIN の働きを阻害する実験のイメージ

【お問い合わせ先】
 熊本大学 発生医学研究所
 担当：石黒啓一郎 福田恵
 電話：096-373-6606
 e-mail: ishiguro@kumamoto-u.ac.jp

< 記者会見に関すること >
 熊本大学総務部総務課広報戦略室
 担当：山下
 電話：096-342-3269
 e-mail: sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp