

次世代を生み出す生殖細胞の品質を保つ仕組みを解明

研究成果のポイント

1. 生殖細胞(卵と精子)が作られる過程で、品質の悪い細胞を選択的に排除する仕組みが存在することを、ショウジョウバエにおいて、明らかにしました。
2. この仕組みに、Mycと呼ばれる遺伝子が関わることを発見しました。
3. 本研究成果は、他の動物における生殖細胞の品質管理機構を明らかにするための基盤になると考えられます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA) 太田龍馬 研究員と小林 悟 教授は、生殖細胞(卵と精子)が作られる過程で品質の良い生殖細胞を選び出す仕組みを、ショウジョウバエを用いて明らかにしました。

有性生殖を行う動物は、生殖細胞(卵と精子)を作り、それらが受精することで次世代が生み出されます。従って、DNAに損傷を受けた異常な生殖細胞が作られてしまうと、正常な次世代を生み出すことができなくなってしまいます。これを防ぐために、生殖細胞が作られる過程で、異常な細胞を排除し、品質の良い生殖細胞のみを選び出す仕組みがあると考えられてきました。本研究では、この仕組みにMycと呼ばれる遺伝子が関わることを見出しました。

生殖細胞に分化することのできる細胞は、生殖系列細胞と呼ばれています。生殖系列細胞は、Myc遺伝子から合成されるMycタンパク質を発現していますが、異常が生じた生殖系列細胞は、Mycタンパク質の発現が低下し、それにより排除されることを発見しました。このことは、Mycタンパク質の発現の低下により、異常を起こした生殖系列細胞が選択的に排除され、品質の良い生殖系列細胞から次世代が生み出されることを示しています。有性生殖を行う動物において、正常な次世代を生み出すことは種を存続するために必要不可欠であり、本研究は、それを保証する生殖細胞の品質管理機構を明らかにするための第一歩になると期待されます。

本研究の成果は、2020年4月22日付「Communications Biology」で公開されました。

- * 本研究は、日本学術振興会が助成する科学研究費補助事業 新学術領域研究「PGCの形成を制御する遺伝子ネットワークの解明」(研究期間:平成25~29年度)、「生殖細胞発生過程における選択機構の解明」(研究期間:平成30~34年度)によって実施されました。

研究の背景

生殖細胞は、生物が連綿と生命を伝え続けるために必要不可欠な細胞です。私たちヒトを含め、有性生殖を行う動物は、生殖細胞(卵と精子)を作り出し、それらが受精することで次世代が誕生します。ですから、その生殖細胞に DNA 損傷などの異常が生じると、それが次世代に受け継がれ、生命の連続性が保てなくなる可能性があります。それを防ぐために、DNA に損傷を受けた異常な生殖細胞を排除し、品質の良い生殖細胞のみを選び出す品質管理の仕組みがあるのではないかと考えられてきました(参考文献 1)。しかし、どのような分子がこの仕組みに関わるのか、また、どのようにして品質の良い生殖細胞のみを選び出すのか、に関しては、明らかになっていませんでした。

本研究グループはこの問題に取り組むため、ショウジョウバエで知られている PM 雑種不稔(PM-hybrid dysgenesis)^{注1)}という現象に着目しました。PM 雑種不稔は、「動く遺伝子(トランスポゾン)」の一種である P 因子^{注2)}が、生殖系列細胞の DNA 上を動き回る(転移する)ことで引き起こされる現象です。P 因子の転移がおこると、生殖系列細胞が DNA に損傷を受け、発生の途中で消失して、不妊となります(参考文献 2)。そこで、この生殖系列細胞の消失が、DNA が損傷した異常な細胞を排除する仕組みによって引き起こされているのではないかと考え、この過程で動く遺伝子およびその機能を明らかにする研究を開始しました。

研究内容と成果

本研究では以下の点を明らかにしました。

- (1) 生殖系列細胞では、Myc と呼ばれる遺伝子から合成される Myc タンパク質が発現しています。しかし、P 因子の転移により、この Myc タンパク質の発現が低下することを発見しました。
- (2) 生殖系列細胞で強制的に Myc タンパク質を発現させると(Myc タンパク質の発現が低下しないようにすると)、P 因子の転移により引き起こされる生殖系列細胞の消失が抑制されることがわかりました。さらに、そのようにして生み出される生殖細胞には、DNA に損傷を持った細胞が多く含まれ、それらの生殖細胞に由来する次世代では致死率が増加することを見出しました。この結果は、Myc タンパク質の過剰発現により、DNA に損傷を受けた生殖系列細胞が排除されなくなることを示しています。

以上のことから、Myc タンパク質の発現低下により、DNA に損傷を受けた異常な生殖系列細胞が排除されることが明らかになりました。このような排除機構により、品質の良い生殖系列細胞のみを選び出し、その細胞から卵や精子を作らせることができます(図参照)。すなわち、生殖細胞の品質管理機構の一端が解明できたわけです。

今後の展開

有性生殖を行う動物において、正常な次世代を生み出すことは、種を存続させるために必要不可欠です。本研究では、それを保証する生殖細胞の品質管理の仕組みを、ショウジョウバエにおいて明らかにすることができました。このことは、他の動物における生殖細胞の品質管理機構を理解するための重要な基盤になると期待されます。

今後、Myc タンパク質の発現低下が誘導されるメカニズムや、Myc タンパク質の発現低下により生殖系列細胞が消失する理由などを解明し、生殖細胞の品質管理機構の全貌を明らかにする予定です。

参考図

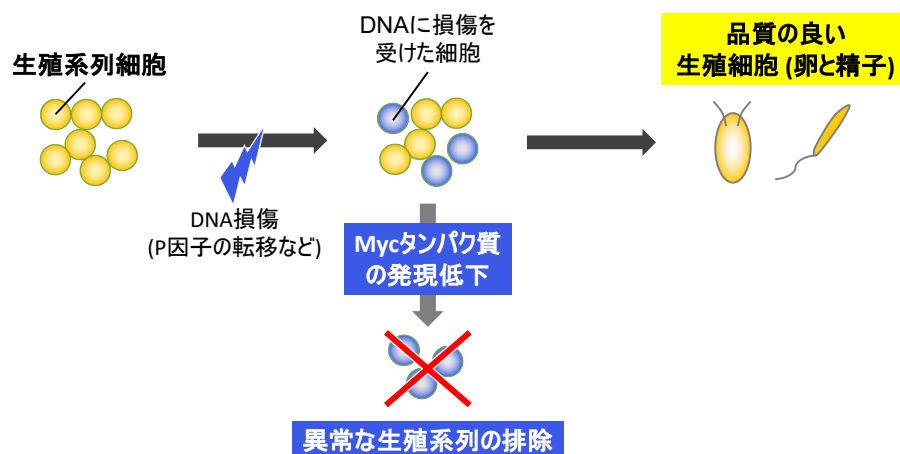


図:生殖系列細胞の品質管理機構

用語解説

注1) PM 雑種不稔 (PM-hybrid dysgenesis)

P 因子を有する系統のオスと、P 因子を持たない系統のメスを交配すると、その子孫の生殖系列細胞で P 因子が転移し、不妊などが引き起こされる現象。

注2) P 因子 (P-element)

細胞の核内にある DNA の上を動くことができる遺伝子 (トランスポゾン) の一種。DNA に挿入されたり、逆に転出する過程で、DNA 上の遺伝子を傷つける。

参考文献

1. Sutovsky, P., Moreno R., Ramalho-Santos J., Dominko T., Winston E., Thompson W., and Schatten G. (2001) A putative, ubiquitin-dependent mechanism for the recognition and elimination of defective spermatozoa in the mammalian epididymis. *J. Cell Sci.*, 114, 1665–1675
2. Engels, W. R. (1996) P elements in *Drosophila*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 204, 103–123.

掲載論文

【題名】 Myc plays an important role in *Drosophila* PM-hybrid dysgenesis to eliminate germline cells with genetic damage

(Myc はショウジョウバエ PM 雑種不稔により誘導される遺伝的損傷を有する生殖系列の排除に重要な役割を果たす)

【著者名】 Ryoma Ota and Satoru Kobayashi

【掲載誌】 *Communications Biology* (DOI: 10.1038/s42003-020-0923-3)

問い合わせ先

小林 悟 (こばやし さとる)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授