筑波大学
University of Tsukuba

2020 年 3 月 12 日

報道関係者各位

国立大学法人　筑波大学

生殖細胞が作られる過程で細胞分裂サイクルが停止する機構を解明

研究成果のポイント

1. 生殖細胞(卵や精子)が形成される過程において、細胞分裂サイクルの進行を停止させる機構を明らかにしました。
2. この停止機構を解除すると、生殖細胞形成が正常に進行しないことを発見しました。
3. 細胞分裂サイクルの停止は多くの動物の生殖細胞形成過程で観察されることから、本研究成果は、他の動物における同様の機構や、その意義を明らかにする研究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) 森田俊平 研究員(研究当時、現 米国ブラウン大学・博士研究員)、太田龍馬 研究員、林 誠 助教および小林 悟 教授は、生殖細胞の形成過程において細胞分裂サイクルを停止させる機構を明らかにしました。

生殖細胞(卵や精子)は、発生初期に形成される始原生殖細胞に由来します。ショウジョウバエの始原生殖細胞は、その細胞分裂サイクルを停止していることが知られていますが、その詳細な機構はわかっていませんでした。本研究では、形成直後の始原生殖細胞において、miR-10404と呼ばれるマイクロRNA[注1)]の合成が抑えられ、それにより、始原生殖細胞の細胞分裂サイクルを停止させる働きを持つ、dacapo (dap)と呼ばれる遺伝子が活性化していることを明らかにしました。さらに、始原生殖細胞の細胞分裂サイクルを強制的に開始させると、生殖細胞形成過程が正常に進行できなくなることも発見しました。このことは、細胞分裂サイクルの停止が、ショウジョウバエの生殖細胞形成過程において重要な役割を果たしていることを示しています。細胞分裂サイクル停止は多くの動物に共通する生殖細胞形成過程の特徴の1つであり、本研究の成果は、他の動物においても同様の機構を明らかにする糸口となることが期待されます。

本研究の成果は、2020年2月28日付「iScience」でオンライン先行公開されました。

＊ 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

ショウジョウバエの生殖細胞（卵や精子）は、卵の後端に形成される始原生殖細胞に由来します。始原生殖細胞は、卵の後端から卵巣や精巣（生殖巣）へ移動し、生殖巣中で卵や精子を生み出します。この生殖巣への移動過程において、始原生殖細胞の細胞分裂サイクルは停止しています。

細胞分裂サイクルは、以下の4つのステップから成っています。それらは、①DNA（デオキシリボ核酸）に書き込まれている遺伝子情報のセットをコピー（複製）する「DNA複製期」（S期）、②分裂準備期（G2期）、③遺伝情報をそれぞれ1セット持つ2つの細胞を分裂により生み出す「細胞分裂期」（M期）、④複製準備期（G1期）です（参考図）。始原生殖細胞では、G2期からM期への移行とG1期からS期への移行が抑制されています。このうちG2期からM期への移行は、始原生殖細胞に取り込まれるnanos (nos)と呼ばれる遺伝子の産物（Nanosタンパク質）により抑制されていることが明らかになっていました[参考文献1)]。さらに、この抑制を解除しても、細胞分裂サイクルはG1期で停止してしまうことから、Nanosタンパク質は、G1期からS期への移行も抑制していると考えられてきました。しかし、その制御機構は長い間不明でした。そこで本研究では、このG1期からS期への移行を抑える機構を明らかにし、細胞分裂サイクルの停止が生殖細胞形成過程に果たす役割の解明を目指しました。

研究内容と成果

本研究では、以下の点について明らかにしました。

(1) 細胞の中には、「核小体」と呼ばれる領域が存在します。核小体では、リボソーム DNA からリボソーム RNA が合成されます。しかし、形成直後の始原生殖細胞中には、この核小体が観察されません。本研究グループは、この核小体の形成が、始原生殖細胞に取り込まれる Polar granule component (Pgc)タンパク質をコードする pgc 遺伝子により抑制されていることを明らかにしました。さらに、pgc 遺伝子は、リボソーム RNA だけでなく、リボソーム DNA にコードされる miR-10404 と呼ばれるマイクロ RNA [参考文献2)]の合成を抑制することもわかりました。

(2) miR-10404 は、dacapo (dap)と呼ばれる遺伝子の働きを抑えることを明らかにしました。dap 遺伝子は、細胞分裂サイクルの G1 期から S 期への移行を妨げます。すなわち、始原生殖細胞では、miR-10404 の合成が抑えられ、dap 遺伝子が働くことにより、G1 期から S 期への移行が抑制されていることを見出しました。

(3) pgc 遺伝子は nos 遺伝子が働くために必要であることがわかっています。従って、pgc 遺伝子の機能を欠く始原生殖細胞では、nos 遺伝子の働きにより抑制されるはずの G2 期から M 期への移行が進行してしまうと考えられます。それと同時に、miR-10404 が合成され、dap 遺伝子を抑制することで、G1 期から S 期への移行阻害が解除されます。実際に、pgc 遺伝子の機能を欠く始原生殖細胞では、G2 期から M 期への移行阻害と G1 期から S 期への移行阻害が同時に解除されることを明らかにしました（参考図）。

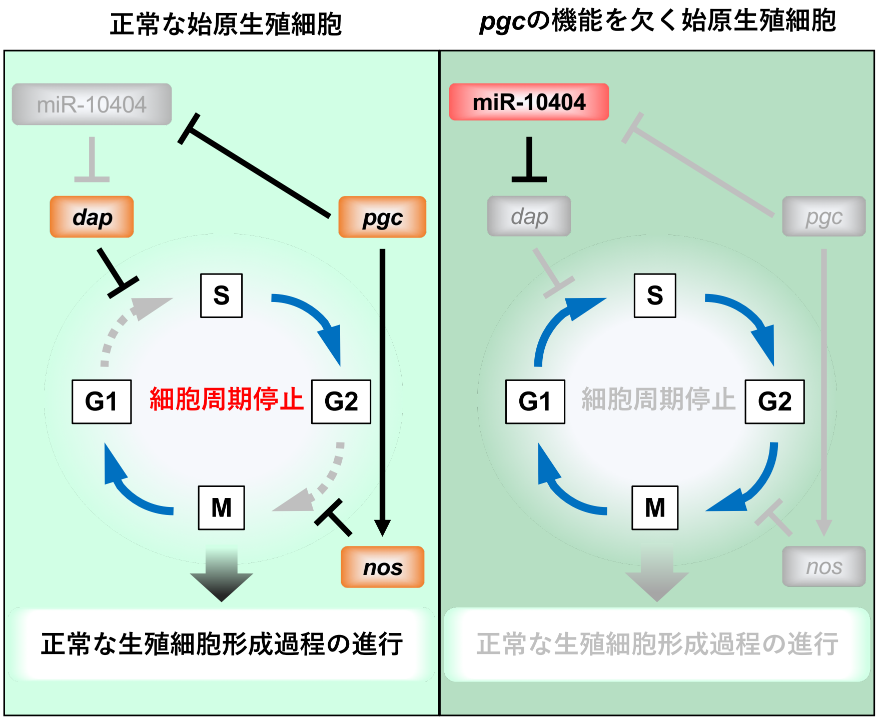
(4)始原生殖細胞の細胞分裂サイクルにおいて、阻害されるべき、G2 期から M 期、および、G1 期から S 期への移行を強制的に開始させると、始原生殖細胞数が減少したり、生殖巣へと正常に移動できなくなるなどの異常が観察されました。

以上の成果から、ショウジョウバエ始原生殖細胞における細胞分裂サイクルの停止機構の全貌が明らかとなりました。また、この細胞分裂サイクルの停止が、ショウジョウバエの生殖細胞形成過程において重要な役割を果たしていることがわかりました。

今後の展開

細胞分裂サイクル停止は多くの動物に共通する生殖細胞形成過程の特徴の1つであり、今後、他の動物においても同様の機構を解析する上での重要な基盤となることが期待されます。

参考図



始原生殖細胞の細胞分裂サイクルにおける pgc 遺伝子の働き

(左図)pgc 遺伝子が働いていると、nos 遺伝子の活性化と、miR-10404 合成抑制に伴う dap 遺伝子の活性化により、細胞分裂サイクルのうち、G2 期から M 期、および G1 期から S 期への移行が阻害され、細胞分裂サイクルが停止する。

(右図)pgc 遺伝子の機能を欠くと、nos 遺伝子が働かず、また、miR-10404 が合成されて dap 遺伝子を抑制するため、細胞分裂サイクルが停止せず、生殖細胞形成に異常が生じる。

用語解説

注1)　マイクロ RNA

20～25 塩基長の極小 RNA であり、他の遺伝子の働きを抑制することができる。

参考文献

(1) Asaoka-Taguchi, M., Yamada, M., Nakamura, A, Hanyu, K., and Kobayashi, S. (1999). Maternal Pumilio acts together with Nanos in germline development in *Drosophila* embryos. Nat. Cell Biol. *1*, 431–437.

(2) Chak, L., Mohammed, J., Lai, E.C., Tucker-Kellogg, G., and Okamura, K. (2015). A deeply conserved, noncanonical miRNA hosted by ribosomal DNA. RNA *21*, 375–384.

掲載論文

【題　名】 Repression of G1/S transition by transient inhibition of miR-10404 expression in *Drosophila* primordial germ cells
（ショウジョウバエ始原生殖細胞における一過的な miR-10404 の発現抑制による G1/S 移行の停止）
【著者名】 Shumpei Morita, Ryoma Ota, Makoto Hayashi and Satoru Kobayashi
【掲載誌】 iScience (DOI: 10.1016/j.isci.2020.100950）

問合わせ先

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