

本件は下記の時間に情報公開が解禁されました。
 TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 28 年 4 月 13 日(水)19 時
 新聞 … 日本時間 平成 28 年 4 月 14 日(木)朝刊

平成 28 年 4 月 14 日

マウス生殖細胞のオス化の鍵となる仕組みを解明

■ 概要

国立遺伝学研究所の相賀裕美子教授、加藤譲助教らはマウス生殖細胞のオス化の鍵となるタンパク質 Nanos2 が働く仕組みを明らかにしました。

ヒトを含め哺乳動物が子孫を残すためには、精子と卵子を作り出すことが必要です。精子も卵子も元は始原生殖細胞という未分化な細胞に由来していますが、生まれる前に、将来精子を作るか卵子を作るかの運命が決まります。この時、生殖細胞のオス化の鍵となるのが Nanos2 タンパク質です。Nanos2 はメッセンジャーRNA(mRNA)に結合し、タンパク質への翻訳⁽¹⁾を抑制することが知られていました。しかし、Nanos2 がどの mRNA を抑制し、オス化に関わるのか長い間謎でした。

今回の研究では Nanos2 によって抑制される mRNA を特定したことにより、世界で初めて Nanos2 による生殖細胞のオス化の仕組みを明らかにすることに成功しました。

ヒトと同じ哺乳動物であるマウスにおけるオス化の仕組みの解明はヒトの男性不妊の原因解明や、治療法の確立に繋がるのが期待される基盤的な知見となります。

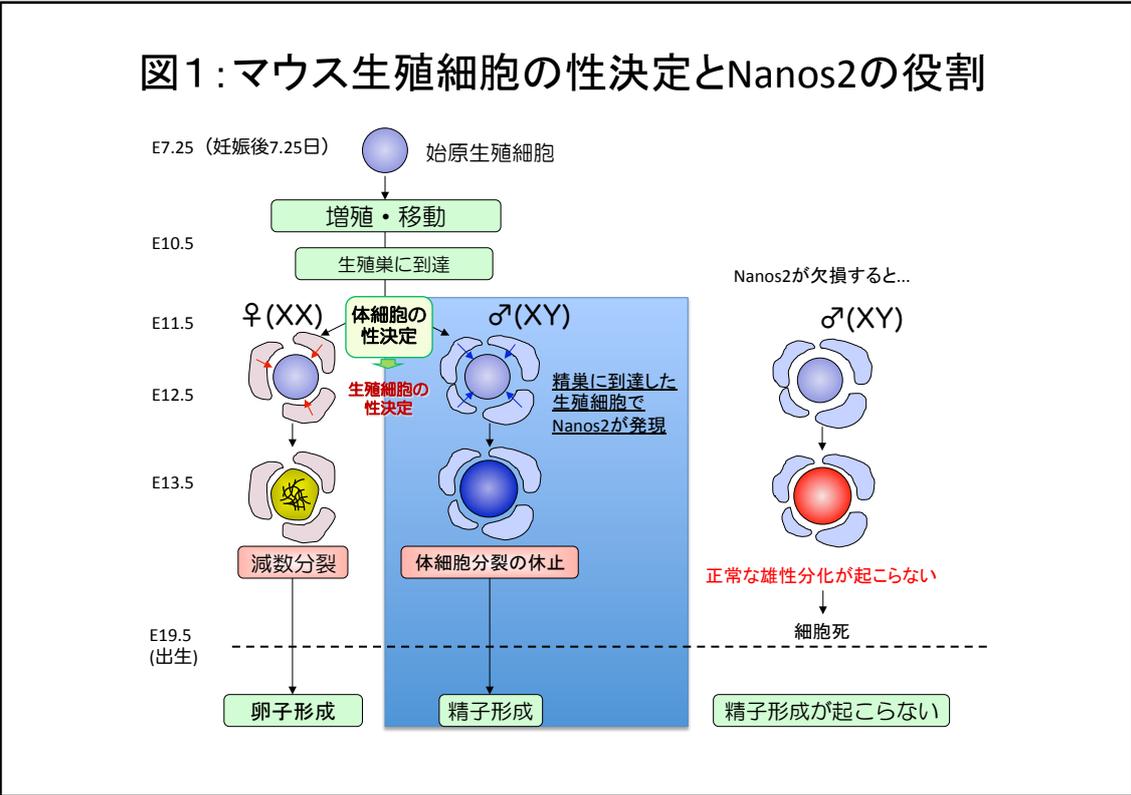


図1: マウス生殖細胞の性は妊娠後 11 日目(E11.5)頃に決まる。精巣に入った生殖細胞でのみ Nanos2 が働き、生殖細胞に雄としての性質が備わる。遺伝子破壊により Nanos2 タンパク質が働かなくなると、雄としての性質が備わらず、細胞は死んでしまう。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 28 年 4 月 13 日午前 10 時(グリニッジ標準時)に英国オンラインジャーナル Nature Communications に掲載されました。

論文タイトル: *Dazl* is a target RNA suppressed by mammalian NANOS2 in sexually differentiating male germ cells (*Dazl* は生殖細胞の雄性分化において哺乳類 NANOS2 蛋白質によって抑制される標的 RNA である)

著者: Yuzuru Kato, Takeo Katsuki, Hiroki Kokubo, Aki Masuda, Yumiko Saga (加藤 譲、勝木 健雄、小久保 博樹、増田 亜紀、相賀 裕美子)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

哺乳動物の生殖細胞は個体の性(XX 染色体を持つメス、XY 染色体を持つオス)にかかわらず、性的に未分化な始原生殖細胞として胎生初期の胎児に現れます。実は、この時点ではまだ生殖巣(卵巣あるいは精巣)は形成されておらず、生殖細胞は将来精子になるか卵子になるか決まっています。では、生殖細胞の性はどのようにして決まるのでしょうか？

始原生殖細胞は胎仔の体の中を移動して、胎生中期に生殖巣に入ります。生殖細胞の性はこのとき決まります。つまり、卵巣に入った始原生殖細胞は卵子に、精巣に入った始原生殖細胞は精子に分化する運命を背負うのです(図1)。

Nanos2 という RNA 結合タンパク質は、始原生殖細胞がオスとしての性質を獲得する上で鍵となる必須の役割を果たしています。これまでの研究から、Nanos2 は mRNA に結合してその mRNA を分解するタンパク質であること、また、Nanos2 を遺伝子破壊で欠いた生殖細胞は正常なオスとしての分化を行うことができず、胎児期に死んでしまうことがわかっていました(図1)。しかし、Nanos2 がどの遺伝子の mRNA を分解して生殖細胞のオス分化⁽²⁾に関わるのか長いあいだ謎でした。

● 本研究の成果

今回の研究では Nanos2 によって *Dazl* 遺伝子の mRNA が抑制されることを明らかにしました。Nanos2 が *Dazl* mRNA を抑制しないと、正常なオス分化が起こらないことから、Nanos2 による *Dazl* mRNA の抑制が生殖細胞のオス分化にとって重要な分子メカニズムであることが示されました。

本グループは以前の研究から Nanos2 が *Dazl* の他にも多くの mRNA と結合できることを発見していました。しかし興味深いことに、Nanos2 が *Dazl* mRNA を抑制できなくなるだけで生殖細胞のオス分化に異常が生じたのです。しかし、この仕組みは謎でした。

この仕組みは、Nanos2 の標的遺伝子である *Dazl* タンパク質の機能を調べることで明らかになりました。*Dazl* は Nanos2 と同じく RNA に結合するタンパク質を作る遺伝子ですが、その機能は Nanos2 とは逆に、結合する RNA の翻訳を促進することが知られていました。そこで、Nanos2 タンパク質と *Dazl* タンパク質は互いに拮抗的に働く(Nanos2 タンパク質と *Dazl* タンパク質は互いの働きを邪魔する)のではないかと考え、様々な検証をおこない、このアイデアを支持する多くの実験結果を得ました。つまり、Nanos2 による *Dazl* mRNA の抑制が起こらないと、単に *Dazl* タンパク質が増えるだけでなく、増えた *Dazl* タンパク質によって Nanos2 の働きが弱められてしまうのです。逆に言うと、正常なオス分化において Nanos2 は *Dazl* タンパク質の働きを邪魔していると考えられるのです。

これらの結果から、正常な生殖細胞のオス分化において Nanos2 は、(1) *Dazl* mRNA の抑制と、(2) *Dazl* タンパク質に対する拮抗作用、の二重の機構により、*Dazl* の働きを抑えていると考えられます(図2)。

つまり、Nanos2 と *Dazl* のバランスが生殖細胞のオス化に重要だったのです。

● 今後の期待

マウス生殖細胞の発生の理解はヒトの生殖細胞の発生の理解に繋がります。今回の研究から得られた成果はヒトの男性不妊の原因解明や治療法の開発促進に対し基盤的な知見をもたらすことが期待されます。

図2: Nanos2によるDazl遺伝子の抑制

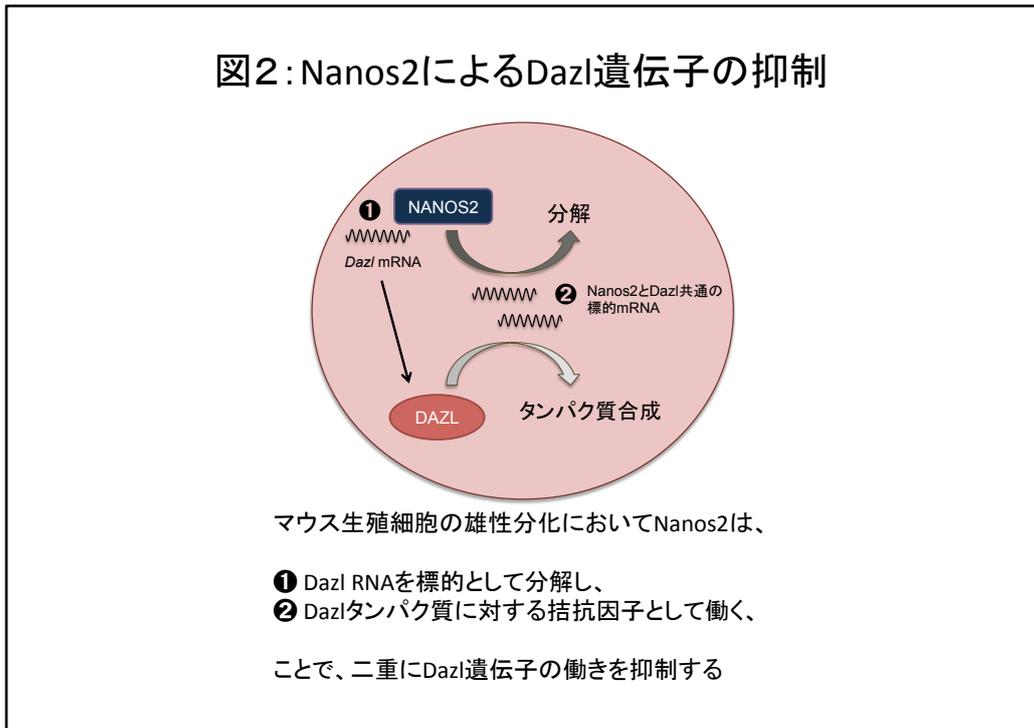


図2: Nanos2 タンパク質による Dazl 遺伝子機能の抑制モデル。Nanos2 は Dazl 遺伝子のメッセンジャーRNA と結合して分解することに加え、Dazl タンパク質に対する拮抗因子として働くことで、Dazl 遺伝子の働きを抑える。

■ 用語解説

(1)翻訳

タンパク質合成

(2)生殖細胞のオス分化

生殖細胞が精子を形成する能力を獲得すること

■ 研究体制と支援

今回の研究は国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 発生工学研究室の加藤譲助教授が中心となり、Kavli Institute for Brain and Mind, University of California の勝木健雄博士との共同研究により行われました。また、この研究は科学研究費補助金若手 B (25840091)、基盤 S(21227008)の支援により行われました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 発生工学研究室
総合研究大学院大学 生命科学研究科 遺伝学専攻
教授 相賀 裕美子 (さが ゆみこ)
- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 発生工学研究室
総合研究大学院大学 生命科学研究科 遺伝学専攻
助教 加藤 譲 (かとう ゆずる)

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明(せいの ひろあき)