



分野：生命科学・医学系

キーワード：生殖細胞、DNA 組換え、精子、卵子

生命が多様性を生み出す仕組みの謎に迫る！

生殖細胞で組換えタンパク質が特定の DNA に結合するメカニズム

— 不要な結合を除去することが重要だった —

【研究成果のポイント】

- ◆ 哺乳類の生殖細胞において、組換えタンパク質が DNA 組換えの起こる場所のみ結合する仕組みを解明
- ◆ タンパク質の DNA 結合を安定化する仕組みではなく、不安定化する仕組みに着目することで新たな仕組みが明らかに
- ◆ 生殖補助医療や不妊治療への応用に期待

❖ 概要

大阪大学蛋白質研究所の伊藤将助教、藤田侑里香特任研究員(常勤)、古郡麻子准教授、篠原彰教授、近畿大学農学部の松崎健一郎講師、国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進センターの豊田敦特任教授らの研究グループは、DNA 組換えが活発に起こる哺乳類の生殖細胞^{*1}において、DNA 組換えに必要なタンパク質が DNA 上の無関係な場所に結合することを防ぐ仕組みを新たに明らかにしました。

私達は、生殖器官内の生殖細胞において、父親と母親から受け継いだ DNA を組換えによりシャッフルすることで、新たな遺伝情報を持つ精子や卵子を獲得します。DNA 組換えの鍵を握る RAD51 タンパク質は、DNA に結合することで DNA 組換えをスタートさせます。これまで、RAD51 タンパク質がどのように組換えが起こる場所のみを狙って DNA に結合できるのかについては解明されていませんでした。

今回、伊藤将助教らの研究グループは、マウスをモデルとして用いることで、哺乳類の生殖細胞が、組換えが起こらない場所に結合した RAD51 タンパク質を積極的に外すことで、組換えが起こる場所のみに RAD51 タンパク質を結合させる仕組みを明らかにしました。この仕組みが破綻すると、DNA 組換えがうまく行かなくなり、結果的に精子ができなくなります。本研究成果は、哺乳類が精子や卵子を安定的に産生する仕組みや、生命が多様性を生み出す仕組みの理解に繋がり、将来的には生殖補助医療や不妊治療への発展が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Nature Communications」に、10月27日23時(日本時間)にオンライン掲載されました。

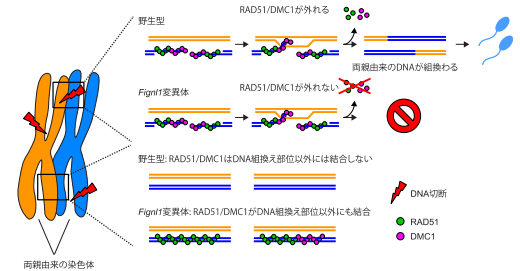


図1 哺乳類の生殖細胞において RAD51 を DNA 組換え部位以外から外す仕組み。通常の生殖細胞(野生型)では、DNA 組換えの鍵を握る RAD51 タンパク質と、同様の機能を持つ DMC1 タンパク質は DNA 組換えが起こる場所(組換え部位)にのみ結合し、両親由来の DNA の組換えと精子形成を促す。一方、FIGNL1 タンパク質の欠損細胞(*Figln1* 変異体)では、RAD51/DMC1 タンパク質が組換え部位から適切に外れないのみならず、組換え部位以外にも結合してしまうため、結果的に精子形成がうまくいかない。

Press Release

❖ 研究の背景

私達人間のように有性生殖を行う生き物は、生殖器官内の生殖細胞で積極的に DNA 組換えを行います。DNA 組換えは、例えば皮膚などの細胞では、紫外線照射などにより“たまたま”生じた DNA の傷を修復するために必要な仕組みで、あまり活発には起こりません。しかし生殖細胞は、1細胞当たり 200-300 箇所 DNA を自ら切断し、DNA 組換えにより切断された DNA を修復します。この時に、父親と母親から受け継いだ DNA を組換えることで、精子や卵子は新たな遺伝情報を獲得します。生殖細胞で起こる DNA 組換えは、生命の多様性創出の原動力であり、生命が進化し、存続していく上でも必要なプロセスだと考えられています。

DNA 組換えは、DNA 切断後に突出した一本鎖 DNA^{※2}に RAD51 タンパク質がフィラメント状に巻き付き、相同な DNA 配列^{※3}を持った DNA を探すことによって始まります。RAD51 タンパク質は DNA 配列を認識して結合するわけではなく、細胞に存在する全ての二本鎖 DNA 及び一本鎖 DNA に結合する能力を持ちます。しかし、実際に細胞内では RAD51 タンパク質は DNA 組換えが行われる一本鎖 DNA にしか結合しません。これまで、RAD51 タンパク質がどのように組換えが起こる一本鎖 DNA のみを狙って DNA に結合できるのかについては、解明されていませんでした。

❖ 研究の内容

本研究では、RAD51 タンパク質を DNA から外す役割を担うタンパク質に着目しました。RAD51 タンパク質の DNA への結合は、安定化と不安定化のバランスによってコントロールされていることが知られていましたが、RAD51 タンパク質の DNA への結合を不安定化する仕組み、すなわち、RAD51 タンパク質を DNA から外す仕組みについてはあまりよくわかっていませんでした。そこで、伊藤助教らの研究グループは、RAD51 タンパク質を DNA から外す活性を持つ FIGNL1 タンパク質の機能を、マウスの生殖細胞を用いて検証することにしました。生殖細胞で FIGNL1 タンパク質を欠損する変異体マウスを作製した結果、オスマウスの精巣が縮小し、精子の数が大幅に減少しました。さらに、精巣内の精母細胞^{※4}を観察したところ、RAD51 タンパク質が DNA 上の数百箇所に蓄積し、DNA 組換えの異常が見られました。

FIGNL1 の欠損による RAD51 タンパク質の DNA への結合が、DNA 組換えの場所以外で起こっているかどうか調べるために、生殖細胞において DNA 切断が起こらない、すなわち DNA 組換えが起こらない変異体マウスを作製しました。その結果、DNA 切断が起こらない精母細胞でも、FIGNL1 の欠損により RAD51 タンパク質が DNA 上に蓄積することがわかりました。

以上の結果から、FIGNL1 タンパク質が、DNA 組換えが起こる場所以外に結合した RAD51 タンパク質を外すことで、RAD51 タンパク質が組換えの起こる一本鎖 DNA にのみ結合できる仕組みが存在することが初めて明らかになりました。また、この仕組みが正常な DNA 組換えと精子形成に必須であることも明らかになりました。

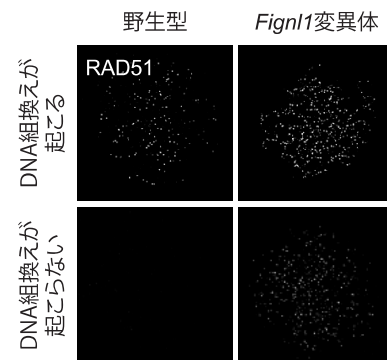


図2 マウス精母細胞において見られる RAD51 タンパク質の DNA への結合。通常の前母細胞(野生型)では、DNA 組換え部位への RAD51 タンパク質の結合が点状に観察される(左上)。一方、FIGNL1 タンパク質の欠損細胞(*Figln1*変異体)では、倍以上の RAD51 タンパク質の結合が見られる(右上)。DNA 組換えが起こらない場合は通常 RAD51 タンパク質の DNA への結合が見られない(左下)が、FIGNL1 タンパク質を欠損させると DNA 組換えが起こらなくても RAD51 タンパク質が DNA に結合する(右下)。

Press Release

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

生殖細胞における DNA 組換えの破綻は、不妊症やダウン症等の疾患の一因であることが知られていません。また、本研究では DNA 組換えが活発に起こる生殖細胞に着目しましたが、DNA 組換えは体中の細胞に生じた DNA の傷の修復に必要であり、DNA 組換えの破綻が細胞のがん化を引き起こすことも知られています。本研究成果は、生命が DNA 組換えを首尾よく実行するために備えている仕組みの更なる理解に繋がり、将来的な生殖補助医療や不妊治療、がん治療への発展が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2023 年 10 月 27 日 23 時(日本時間)に米国科学誌「Nature Communications」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “FIGNL1 AAA+ ATPase remodels RAD51 and DMC1 filaments in pre-meiotic DNA replication and meiotic recombination”

著者名: Masaru Ito(伊藤将)^{1*}, Asako Furukohri(古郡麻子)¹, Kenichiro Matsuzaki(松崎健一郎)², Yurika Fujita(藤田侑里香)¹, Atsushi Toyoda(豊田敦)³, and Akira Shinohara(篠原彰)^{1*}(* 共同責任著者)

著者所属: ¹ 大阪大学蛋白質研究所、² 近畿大学農学部生物機能科学科、³ 国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進センター

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42576-w>

なお、本研究は、JSPS 科学研究費の助成及び「先進ゲノム支援(PAGS)」の支援を受けて行われました。

❖ 用語説明

※1 生殖細胞:

生殖器官に存在する、精子や卵子の産生に必要な細胞の総称。

※2 突出した一本鎖 DNA:

通常の DNA は二本の鎖が螺旋状の構造を取るが、DNA 二本鎖の切断後には、一本鎖が削り込みを受けることで、一本鎖 DNA が突出した構造を取る。

※3 相同な DNA 配列:

DNA はアデニン、チミン、グアニン、シトシンの 4 種類の核酸が連続した構造を取る。核酸の並び方、すなわち配列が同じ DNA(相同な DNA)を探し出すことで、父親由来と母親由来の DNA の同じ染色体上の同じ場所の DNA の間で組換えを起こすことが可能になる。

※4 精母細胞:

オスの精巣に存在する生殖細胞の一種。活発な DNA 組換えは精母細胞で起こる。メスの卵巣に存在する同様の細胞は卵母細胞と呼ばれる。

【伊藤助教のコメント】

タンパク質が特定の場所に結合して機能できる仕組みが、実は無関係の場所への結合を取り除くことで成り立っているという、新たな発見をすることができました。「DNA 組換え」と聞くと「遺伝子組換え食品」を思い浮かべる方が多いと思いますが、DNA 組換えは不妊症やダウン症、がんなどと密接な関連があります。将来の医療応用に繋がるような、基礎的発見を積み重ねていきたいと思っています。

Press Release

❖ 参考 URL

大阪大学蛋白質研究所 ゲノム-染色体機能研究室

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/>

❖ 研究に関するお問い合わせ先

大阪大学蛋白質研究所 助教 伊藤将(いとうまさる)、教授 篠原彰(しのはらあきら)

❖ 報道に関するお問い合わせ先

大阪大学蛋白質研究所研究戦略推進室

国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム

学校法人近畿大学 奈良キャンパス学生センター 担当:本藤・松本

