

## 哺乳類の減数分裂の開始を抑制的に制御する遺伝子の発見

減数分裂は、遺伝情報を半分にする特殊な細胞分裂であり、哺乳類では生殖細胞のみで起こります。この細胞分裂では、母方と父方の染色体が組み替えによって混ざり合い、結果として精子や卵などの配偶子に遺伝的に多様性が生まれます。これは種の多様性を維持し、環境への適応能力を高める重要な仕組みです。

減数分裂のプロセスそのものは酵母からヒトまで有性生殖生物において、進化的に極めてよく保存されています。その一方で減数分裂の開始を制御する機構は種や性別によって実にさまざまであり、減数分裂の開始を制御する遺伝子は種によって大きく異なることが知られています。これは各生物がいつ減数分裂を開始するのかという問題は、その種が環境の変化に適応して生存してきた進化的戦略と直結するためであるからだと思います。例えば、酵母のような単細胞生物においては窒素欠乏などの栄養環境が変化することに応じて減数分裂を開始する遺伝子が上昇することが知られていますが、それらの遺伝子は哺乳類では保存されていません。哺乳類では減数分裂遺伝子を制御する遺伝子は同定されておらず、そのメカニズムはほとんど解明されていませんでした。

本研究で私たちは、bHLH-LZ 型の転写因子である MAX が減数分裂の開始を胚性幹細胞 (ES 細胞) と精巣由来の培養細胞である生殖幹細胞 (GS 細胞) で抑制的に制御していることを明らかにしました。通常、MAX は MYC ファミリーと複合体を形成して細胞増殖を促進しますが、私たちは、MAX が減数分裂遺伝子を抑制するときには、MYC の代わりに MAD ファミリーの MGA と複合体 (PRC1.6) を形成して減数分裂遺伝子の発現を抑制することを突き止めました。そして驚くべきことに、私たちの研究では、Max を完全に欠損 (ノックアウト) させると、ES 細胞が生殖細胞に分化することなく、実際の減数分裂初期の細胞に非常によく似た特徴を示す細胞が出現することを明らかにしました(下図)。これは世界で初めて ES 細胞から減数分裂の開始を誘導することに成功した画期的な成果といえます。さらには精子をつくる元である生殖幹細胞でも MAX の抑制により減数分裂様の変化が引き起こされることを確認しました。

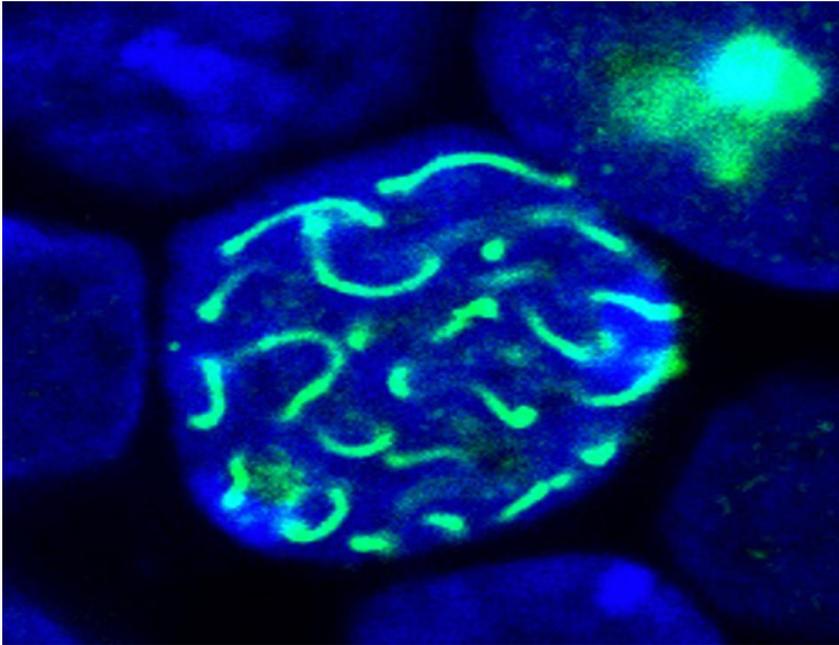


図 Max ノックアウト ES 細胞より誘導された減数分裂様の細胞

本研究の最大の成果は、MAX が減数分裂という多様性を生み出すために必要な細胞分裂を制御する分子であることを明らかにしたことです。MAX は、細胞増殖を促進する働きと、減数分裂開始を抑制する働きの両方を兼ね備えており、体細胞分裂から減数分裂への正しい切り替えを担っているのではないかと考えられます。今後は遺伝子改変マウスを用いて、生殖細胞や体細胞で、Max 遺伝子をノックアウトすることにより、生体内で減数分裂の開始機構を解明しようと試みています。この制御機構の破綻は不妊症やがんの原因となる可能性もあるため、今後は MAX の発現調節メカニズムや遺伝子抑制の分子基盤を解

明し、生殖医療やがん研究の基礎を築くことを目指して研究を進めていきます。