

生体内で MAX が減数分裂開始の抑制に重要であることを初めて証明！

減数分裂は酵母からヒトまで保存されたプロセスですが、その開始を制御する機構は種によって保存されておらず、脊椎動物ではあまりよくわかっていません。私たちはすでに、MAX と MGA タンパク質を含む PRC1.6 複合体が ES 細胞で減数分裂の開始を抑制することを見出していたため、今回の研究では、メスの生殖細胞でみられる減数分裂に着目し、MAX タンパク質の役割を詳しく調べました。その結果、生殖細胞が未分化な段階では MAX タンパク質が高いレベルで維持されて減数分裂遺伝子の発現を抑えていること、そして減数分裂が始まる直前に MAX の発現量が著しく低下されることが明らかとなりました。

さらに今回、生殖細胞特異的に Max 遺伝子をノックアウトできる遺伝子改変マウスを作製し、解析したところ、Max を欠失した生殖細胞は本来より早い未分化な段階で *Meiosin* などの減数分裂関連遺伝子が活性化され、減数分裂が早期に開始するような表現型がみられました。しかしながら、このような細胞は減数分裂を最後まで進めることができず、途中で停止して最終的にはアポトーシス（細胞死）に至ることもわかりました。この結果は、MAX が減数分裂の開始と進行の両方に重要であることを示唆しています。

さらに本研究では、MAXの発現制御を行う上流エンハンサー領域（MUR）も解析しました。その結果、MURは、生殖細胞やES細胞においてMAXの高い発現を維持する役割を果たしていることが明らかとなりました。この領域にはES細胞や生殖細胞で特異的に発現する多能性を規定する転写因子が多数結合することもわかったことから、Maxの発現は多能性因子が制御している可能性が示唆されました。しかしながら、MURを欠失した生殖細胞では、MAXタンパク質が減数分裂前に相当するほど低下することはなかったため、減数分裂開始においてMAXタンパク質を抑制的に制御する仕組みはMURによる発現制御機構以外にも存在することが示唆されました。

これらの結果から、MAXが減数分裂遺伝子を抑制する因子であることを生体内で証明することができました。MAXはMYCと相互作用すると体細胞分裂を活性化する因子ですが、同時にMGAと相互作用した場合はPRC1.6複合体依存的に減数分裂遺伝子の発現を負に制御します。MAXというひとつの因子が体細胞分裂と減数分裂の両方の制御に関わっていることは大変興味深い現象です。私たちはMAXタンパク質の減少が体細胞分裂から減数分裂への切り替えに重要ではないかと考えておりますが、今後は、Maxタンパク質が減数分裂前にどのようにして顕著に減少するのか、そしてMAXがどのように減数分裂

遺伝子の抑制状態を生体内で確立してくのかを解明していこうと考えています。