



「減数分裂のメッセンジャーRNA に付いた目印」

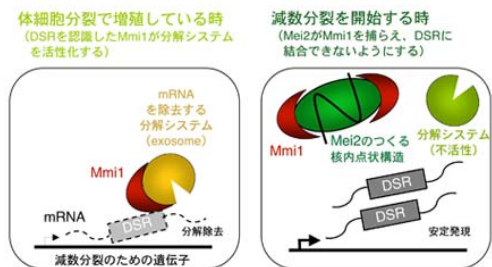
(平成 11~15 年度特別推進研究「減数分裂を制御する分子機構の研究」)

所属・氏名：東京大学大学院理学系研究科・教授・山本 正幸

1. 研究期間中の研究成果

有性生殖は新たな遺伝子の組み合わせをもつ子孫を出現させ、今日の多様な生命世界を生み出す原動力となった。減数分裂は、卵子や精子を作る過程で生殖細胞が染色体数を半減させ、また染色体間に高頻度の組換えを誘発する、有性生殖に極めて重要な細胞分裂様式である。

本研究では減数分裂を行うもっとも単純な生物の一つ分裂酵母を材料に、細胞を減数分裂に誘導する能力をもつタンパク質 Mei2 の性質を調べた。その結果、Mei2 は核と細胞質を行き来し、meiRNA という RNA と結合して核の中に点状構造を形成することが明らかになった。一方、減数分裂に必要ないくつかの遺伝子のメッセンジャーRNA には、通常の成長時にはそれらを不安定にする目印が組み込まれていて、細胞が減数分裂に入ると Mei2p の作用で安定化されることが分かった。



2. 研究期間終了後の効果・効用

通常の成長時の細胞から mRNA を選択的に除去することを指示する目印 (DSR) に結合して、減数分裂用のメッセンジャーRNA を分解に導く新しいタイプの RNA 結合タンパク質 Mmi1 を発見した。さらに、減数分裂開始時には Mei2 が Mmi1 を核内の点状構造に捕捉し、Mmi1 の働きを抑え込むことにより、減数分裂のための mRNA が安定に発現できるようになることが明らかとなった (図)。

以上の研究内容は、これまで想像もされていなかった mRNA の選択的除去という現象の存在を明らかにし、減数分裂の制御機構の理解に大きな進展をもたらした成果であるとして、英国科学誌 Nature に掲載され、また NHK ニュースでも紹介された (写真)。



【科学研究費補助金審査部会における所見】

本特別推進研究は、分裂酵母を主たる研究対象として減数分裂の進行を制御する分子機構の全体像の解明を目指した。また、減数分裂機構の保存性を検討するため、比較的単純な多細胞生物である線虫を用いて解析を行った。その結果、体細胞分裂周期から減数分裂周期への切り替えを誘導する分裂酵母の減数分裂制御因子 Mei2p に関して、核内に移行して特異的な RNA と会合し染色体上に点状構造を形成することで減数第一分裂を誘導することや、体細胞分裂周期時におけるリン酸化による不活性化機構を明らかにした。また、栄養シグナル伝達に関与する分裂酵母の TOR キナーゼの減数分裂における役割を明らかにした。線虫を用いた研究では、配偶子形成に必要な RNA 結合タンパク質として DAZ ファミリーの同定に成功するとともに、RNA 干渉により線虫遺伝子の網羅的機能解析を行い、生殖腺形成／減数分裂に関する 30 近くの遺伝子を同定するなど多くの研究成果を得た。

以上の研究成果が高く評価された結果、研究代表者らは、研究期間終了後も再度特別推進研究に採択され (H16-H20 年度)、減数分裂機構に関する研究を継続した。この研究では、本研究期間内に同定された分裂酵母の体細胞分裂周期から減数分裂周期の切り替えを支配する分子 Mei2p の分子機能の解明に関する研究を推進し、「mRNA の選択的除去による発現抑制機構」という全く新しい発現制御機構を発見した。減数分裂時にのみ機能が必要とされる遺伝子の mRNA には、栄養増殖時にはそれらを積極的に不安定化する機構が組み込まれていた。また、有性生殖制御における 2 つの Tor キナーゼ (Tor1p と Tor2p) が果たす対照的な役割の分子基盤の解明に関する研究においても大きな進展が見られた。さらに、減数第二分裂時に働く後期促進複合体 (APC) のユビキチンリガーゼの阻害因子としての Mes1 の機能の解明も特筆すべき成果である。研究期間終了後に得られたこれらの成果は、本特別推進研究で行った研究が十分活かされ発展していることを示している。これらの研究成果のインパクトの大きさは、総説等への引用や成果の紹介記事等からも明らかであり、当該分野への貢献度は非常に大きい。また、RNA 干渉を用いた線虫遺伝子の網羅的機能解析については、多くの研究者がその恩恵に浴していることは文献の引用回数からも明らかであり、研究期間終了後も引き続き当該分野の発展に大きく貢献している。本特別推進研究で育成された若手研究者の多くは、現在では主体的に研究を推進する研究者として減数分裂機構に関する優れた業績をあげており、当該学術領域における人的資源の貢献という観点からも着実に効果が持続・拡大している。以上のように、研究代表者らは、本特別推進研究終了後も新規性の高い優れた研究成果を常に発信し続け世界の減数分裂研究をリードしているとともに、若手研究者の育成にも貢献しており、当該学術領域において格段の成果をあげたものと高く評価される。