

生殖細胞が作られる過程では、体を作る細胞の生成が抑制される  
～次世代の生命を生み出すしくみ～

研究成果のポイント

1. 卵や精子などの生殖細胞が作られる過程で、nanos（ナノス）と呼ばれる遺伝子が、体を作るために働く遺伝子（体細胞性遺伝子）を抑制する機構を初めて明らかにしました。
2. nanosに加えて、pgcと呼ばれる遺伝子も体細胞性遺伝子を抑制しており、生殖細胞形成過程で体細胞性遺伝子が発現しないように、nanosとpgcが強固に二重のロックをかけていることを発見しました。
3. nanosは、多くの動物の生殖細胞形成過程で働くことが知られており、これが体細胞性遺伝子の抑制に関わることがショウジョウバエで明らかになったことから、他の動物でも同様の機構が機能するか、すなわち、生殖細胞を生み出す共通原理を知る第一歩となると期待されます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター（TARA）浅岡美穂研究員および小林悟教授は、熊本大学 羽生-中村賀津子研究員、中村輝教授と共同で、生殖細胞の形成過程において体細胞性遺伝子がnanos遺伝子により抑制される機構を明らかにしました。

「生殖細胞」は、生物個体の体を作る「体細胞」と呼ばれる細胞とは異なり、次世代を生み出すことができる唯一の細胞です。生殖細胞から次世代の個体ができる過程で、再び生殖細胞が作られ、さらに次世代が生み出される。この過程が連綿と繰り返されることにより、生物種の存続が初めて可能になります。すなわち、体細胞が個体の死と共に消滅するのに対して、生殖細胞には次世代を生み出す特殊な能力が備わっているのです。この違いを生み出す機構に関して、生殖細胞が作られる過程で、体を作るために働く遺伝子（体細胞性遺伝子）の機能が抑制されていることが多くの動物で知られていました。また、生殖細胞形成過程においてnanosと呼ばれる遺伝子が発現することも報告されてきました。さらにショウジョウバエでは、nanosの機能が喪失すると、生殖細胞が、その形成途中で体細胞になってしまうことも明らかとなっていました。

本研究では、生殖細胞形成過程において、nanosとともにPgcと呼ばれる遺伝子が共同して、体細胞性遺伝子を抑制する、つまり、生殖細胞の形成過程で体細胞性遺伝子が発現しないように、強固に二重のロックをかけていることが明らかとなりました。nanos遺伝子は動物種間で保存されていることから、この発見は、多くの動物の生殖細胞形成に共通する体細胞性遺伝子の抑制機構の存在を示唆しており、生殖細胞形成の共通原理を導く第一歩になると期待されます。

本研究の成果は、2019年5月15日付「PLOS Genetics」で公開されました。

\* 本研究は、科学研究費補助金 新学術領域研究 「配偶子産生制御」（研究期間：平成25～29年度）および「配偶子インテグリティの構築」（研究期間：平成30～24年度）によって実施されました。

## 研究の背景

卵や精子である生殖細胞は、生き物が生存する上で活躍することはありません。もしも体のパーツがなくなったらとても不便ですが、生殖細胞がなくても支障なく生きることができます。体を作る細胞は「体細胞」と呼ばれており、個体の最期とともに死を迎えます。一方、生殖細胞は次の世代を生み出すことができます。生殖細胞から次世代の個体が出来る過程で、再び生殖細胞が作られ、さらに次世代が生み出される。この過程が連綿と繰り返されることにより、生き物は絶えることなく世代交代を続けてきました。すなわち、体を作る体細胞とは異なり、生殖細胞には次世代を生み出せる特殊な能力が備わっているのです。この違いを生み出す機構はどのようなもののでしょうか？多くの動物において、生殖細胞が作られる過程で、体を作るために働く遺伝子（体細胞性遺伝子）の発現が抑制されていることが知られていました。また、ショウジョウバエの生殖細胞の形成にnanosと呼ばれる遺伝子が関わる事を報告した本研究グループの論文を皮切りに（参考文献1）、多くの動物の生殖細胞形成過程においてnanosが発現することも報告されてきました。さらに、nanosの機能が失われると、生殖細胞はその形成途中で体細胞になってしまう事も明らかにしています（参考文献2）。これらのことから、本研究グループは、nanosが体細胞性遺伝子の抑制に関わるのでは、という考えに至りました。

## 研究内容と成果

本研究では、以下の諸点を明らかにしました。

- ① 細胞は、遺伝子が含まれる「核」とそれを取り巻く「細胞質」で構成されています。本研究グループは、nanosが、フシタラズ (ftz) と呼ばれる体細胞性遺伝子の転写 (mRNA の合成) に必要なタンパク質 (転写因子) を細胞質から核へ移送する働きを抑制することを発見しました。nanos 遺伝子から作られる Nanos タンパク質が、この転写因子の核への移送に関わるインポーチン (Importin- $\alpha$ 2) タンパク質の合成を妨げていたことがわかりました。
- ② nanos の機能を失わせると、生殖細胞の形成過程で体細胞性遺伝子 ftz が発現すると予想されます。しかし実際には、nanos の機能を失わせただけでは、体細胞性遺伝子 ftz は完全に発現はしませんでした。そこで注目したのは、生殖細胞形成過程において、遺伝子の転写に関わる RNA ポリメラーゼ II の活性を低く抑える働きを持つ Pgc と呼ばれるタンパク質です (参考文献3)。このタンパク質の働きを失わせても、体細胞性遺伝子 ftz は発現しませんが、同時に nanos の機能も失わせると、体細胞性遺伝子 ftz が生殖細胞形成過程で発現することを見出しました。

以上のことから、生殖細胞形成過程における体細胞性遺伝子の抑制に nanos が関わること、さらに、そこには nanos だけでなく Pgc も関わっており、体細胞性遺伝子が発現しないよう、二重のロックがかかっていることが明らかになりました (図)。

## 今後の展開

生殖細胞形成過程における体細胞性遺伝子の抑制に、動物種間で保存されている nanos 遺伝子が関わることも、ショウジョウバエで発見されたことは、他の動物における生殖細胞形成に共通する、体細胞性遺伝子抑制機構の存在を示唆します。今後、他の動物についても nanos の働きを明らかにすることにより、生殖細胞形成の共通原理があぶり出されるものと期待されます。

## 参考図

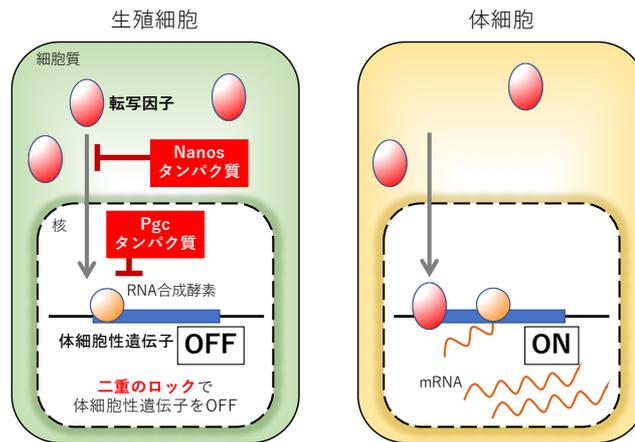


図 生殖細胞における Nanos および Pgc の役割

Nanos は、体細胞性遺伝子（青丸）の転写に必要な転写因子（赤丸）の細胞質から核への移送を抑制し、Pgc は、RNA 合成酵素（オレンジ丸）の働きを抑制する。このような二重のロックにより体細胞性遺伝子の発現が強固に抑制される。一方、体細胞では、Nanos および Pgc による抑制がないため、転写因子が体細胞性遺伝子上流に結合し、RNA 合成酵素が mRNA（赤波線）を転写する（体細胞性遺伝子の活性化）。

## 参考文献

1. S. Kobayashi, M. Yamada, M. Asaoka and T. Kitamura (1996) Essential role of the posterior morphogen nanos for germline Development in *Drosophila*. **Nature**, 380, 708-711.
2. Y. Hayashi, M. Hayashi and S. Kobayashi (2004) Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 101, 10338-10342.
3. K. Hanyu-Nakamura, H. Sonobe-Nojima, A. Tanigawa, P. Lasko and A. Nakamura (2008) *Drosophila* Pgc protein inhibits P-TEFb recruitment to chromatin in primordial germ cells. **Nature**, 451, 730-733.

## 掲載論文

- 【題名】 Maternal Nanos inhibits Importin- $\alpha$ 2/Pendulin-dependent nuclear import to prevent somatic gene expression in the *Drosophila* germline  
(ショウジョウバエ生殖系列において、母性ナノス・タンパク質は、インポートイン $\alpha$ 2に依存した核移行を抑制することで体細胞性遺伝子の発現を抑制している)
- 【著者名】 Miho Asaoka, Kazuko Hanyu-Nakamura, Akira Nakamura and Satoru Kobayashi
- 【掲載誌】 PLoS Genetics (DOI: 10.1371/journal.pgen.1008090)

## 問い合わせ先

小林 悟 (こばやし さとる)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授