

卵を作り出す仕組みを発見 ～ 精子ではなく、卵になるということ。～

名古屋大学大学院理学研究科の 田中 実 教授、菊地 真理子 助教らの研究グループは、同大学院生命農学研究科 松田 洋一 教授、石下 聡 研究員との共同研究により、メダカ^(注1)をもちいて卵を作り出す分子経路を明らかにしました。

生殖細胞は、卵と精子のどちらにもなりうる細胞です。しかしながら、“卵になることを決める仕組み（性のスイッチ）”と“生殖細胞が卵を作り出す仕組み”とがどうつながっているのかは解明されていません。卵になるために、細胞はいくつかの特徴を備えなくてはなりません。研究グループは、生殖細胞が卵になると決めた後で働き出す遺伝子が、卵の2つの特徴を作り出すことを明らかにしました。この研究で、性のスイッチと卵を作る仕組みとが分子レベルで初めて連結され、卵形成の解明に大きく近づきました。また、卵になる時は精子になる道を抑えていなくてはならないこともわかり、生殖細胞はひとたび卵になろうとしても、状況によっては精子にもなれる柔軟性を備えていることが見えてきました。

本研究成果は、令和2年5月5日付（日本時間午前4時）米国科学アカデミー紀要（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）に掲載されました。

この研究は文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究「性スペクトラム」（17H06430）、基盤研究 A（16H02514）、若手研究 B（16K18557）、特別研究員奨励費（16J16351）並びに、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター「イノベーション創出強化研究推進事業」の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- ◆細胞が卵を作りだすための仕組みを発見。
- ◆卵を作るためには精子になることを抑え続ける必要がある。

【研究背景と内容】

多くの生物にはオスとメスという性があり、オスは精子、メスは卵を作ることで次世代に遺伝子情報を引き継ぎます。精子と卵は、生殖細胞という共通の細胞から作られます。すなわち生殖細胞は、精子と卵のどちらにもなりうる能力をもち、自身の運命（精子になるか卵になるか）を身体の性に応じて決めることができます。これを「生殖細胞の性決定」と言い、生物が子孫を残すために重要な事象です（図1）。

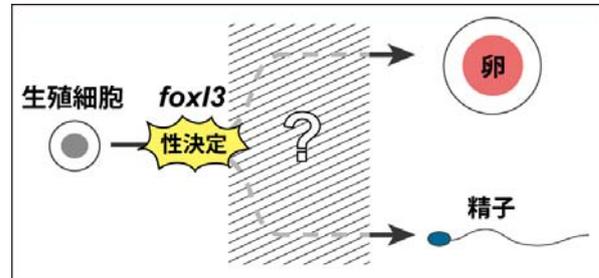


図1.生殖細胞の性決定

これまでに我々の研究グループは、硬骨魚類メダカ^(注1)を用いて生殖細胞の性のスイッチ遺伝子「*foxl3*^(注2)」を脊椎動物^(注3)で初めて同定しました。本研究では、この *foxl3* の下で2つの実働因子 (*rec8a* と *fbxo47*) が働き、生殖細胞の卵への分化^(注4)を誘導していることを明らかにしました（図2）。



図2.生殖細胞が卵を作り出す仕組み

「卵になる」とはどういうことでしょうか。細胞が卵になるためには、卵としての様々な特徴を備える必要があります。例として、細胞が

大きいことや、遺伝子量が普通の細胞の半分であることなどが挙げられます。*fbxo47* と *rec8a* は、これらの卵の特徴をそれぞれ作り出していることが分かりました（図2）。以上の発見により、性のスイッチと卵を作る仕組みとが分子レベルで連結され、生殖細胞が卵になる仕組みの全容解明に大きく近づきました（図2）。

興味深いことに、この卵になる仕組みを壊すと、精子ができることも分かりました。この結果は、卵を作るためには精子形成を抑えることも重要であることを示しています（図2）。つまり、生殖細胞は卵になろうとしても、状況によっては精子にもなれる柔軟な仕組みを持っていることを意味しています。性を持つ生物の中には、生涯のうちに性を転換する種が多くいることが知られています。このような生物は、周囲の環境に応じて身体と生殖細胞の性を柔軟に変化させることができます。本研究で示された精子形成の抑制は、裏を返せば、将来卵になる細胞が“精子になる潜在能力”を保持していることを示しており、性の柔軟性（卵にも精子にもなれる）を支える仕組みの存在を示す結果となりました。

【成果の意義】

本研究は、メスの生殖細胞が自身の性決定機構を発動してから卵形成を開始するまでの分子経路を脊椎動物で初めて明らかにしたものです。これらの分子経路の上流に位置する *rec8a* と *fbxo47* は、性を持つ生物に広く保存されており、性決定と卵形成をつなぐ普遍的な仕組みに関与している可能性があります。

また少し専門的になりますが *rec8a* と *fbxo47* は、それぞれ「染色体の高次構造^(注5)」と「タンパク質の分解」に関わることが知られています。しかしこれらの事象と生殖細胞の性決定との関連は全く明らかになっていませんでした。今後、*rec8a* と *fbxo47* の機能を詳細に調べることで、生殖細胞の性を決める仕組みと卵を作り出す仕組みが分子レベルでより詳細に明らかになると期待されます。

そして卵や精子への経路を決める仕組みが明らかになれば、畜産・水産業において家畜や養殖魚の繁殖効率を上昇させたり、生殖医療技術の改善につながるかもしれません。

【用語説明】

注1) メダカ: 小学校理科教科書にも述べられている日本人に馴染み深い魚。生物学や基礎医学研究において日本が誇る実験動物であり、「medaka」は 英語としても通用し、生物学各分野 最先端研究で用いられている。身体の性を決める遺伝子(性決定遺伝子)も哺乳類について二番目に同定された。

注2) *foxl3*: *foxl3* の機能を欠損させるとメスの体内で精子が形成されることから、*foxl3* は生殖細胞のメス化に重要であることが示されている。(Nishimura T, *et al.*, 2015, *Science*, *foxl3* is a germ cell–intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka.)

注3) 脊椎動物: 背骨がある動物。哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類などが含まれる。

注4) 分化: ある細胞が、別の細胞に特殊化し、特異性が確立されるプロセス。

注5) 染色体の高次構造: 生物の遺伝子情報をコードする長大なゲノム DNA は、複雑に折りたたまれ凝縮した「染色体」と呼ばれる構造をとっている。近年、染色体の高次構造と様々な生命現象との関連が注目を集めている。

【論文情報】

雑誌名 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

論文タイトル : *foxl3*, a sexual switch in germ cells, initiates two independent molecular pathways for commitment to oogenesis in medaka

著者 : 菊地 真理子、西村 俊哉、石下 聡、松田 洋一、田中 実

DOI: [10.1073/pnas.1918556117](https://doi.org/10.1073/pnas.1918556117)