

2023年4月19日

染色体の相同性を見出す仕組み ～減数分裂期染色体の相同性認識に關与する小分子 RNA システムの発見～

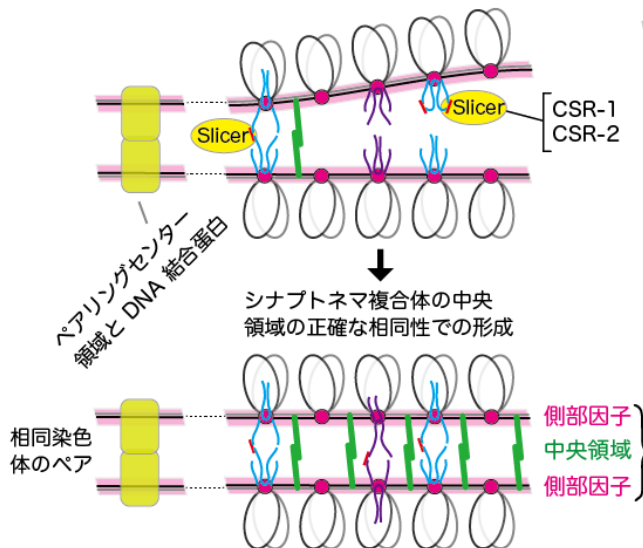
■ 概要

真核生物における減数分裂は、卵子と精子を形成するための生殖細胞特有の細胞分裂です。減数分裂の第一分裂期では母方と父方由来の相同な染色体同士が並んで接着します。この現象は「相同染色体対合」と呼ばれ、減数分裂における遺伝子組換えおよび正確な本数の染色体を持つ卵子と精子の形成に重要な役割を果たしています。どのような仕組みで染色体同士の相同性が見出されているのかは、生命科学研究における未解明の謎の一つでした。他方で、減数分裂期に相同性が見出せなかった非対合状態の DNA を不活化する「非対合サイレンシング」と呼ばれる現象も知られていましたが、その仕組みもあまり分かっていませんでした。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所、東京女子医科大学、筑波大学の共同研究グループは、線虫 *C. elegans* をモデル生物として遺伝学および分子生物学的な研究によってこの謎の解明に挑みました。その結果、減数分裂期染色体の相同対合における相同性認識そして非対合サイレンシングにおける染色体凝集反応に「小分子 RNA システム(内在性 RNAi)」が關与していることを新たに見出しました。

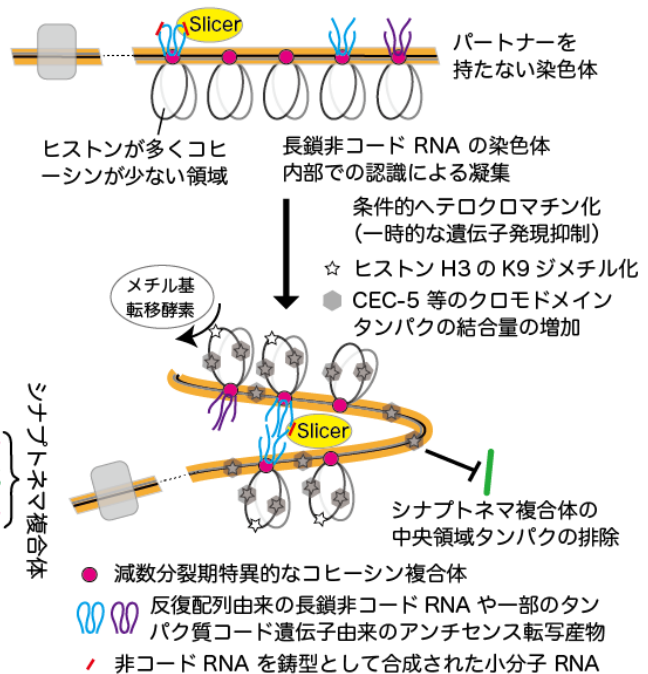
A 相同対合

切断活性 (Slicer) を持つ Argonaute タンパクによる長鎖非コード RNA の切断と染色体間の認識

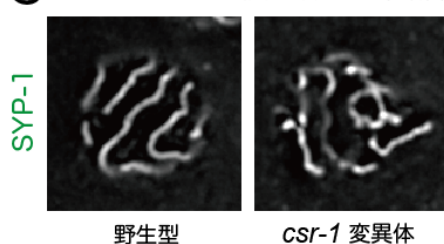


B 非対合サイレンシング

Argonaute と小分子 RNA による長鎖非コード RNA の切断



C シナプトネマ複合体の中央領域



図の説明 (A) 線虫における減数分裂期染色体の相同対合のジッパー構造モデル。ジッパー末端の留め具のように、染色体末端のペアリングセンターの相互作用によって対合が開始される。その後、Argonaute タンパク (CSR-1 や CSR-2) と小分子 RNA の複合体が相同配列を持つ長鎖非コード RNA を橋渡的に染色体間で認識することによって、ジッパーの歯が閉じられるように、残りの染色体領域が対合すると考えている。(B) パートナーを持たない染色体の非対合サイレンシング。(C) シナプトネマ複合体の中央領域(緑)を構成する SYP-1 の分布の顕微鏡写真。csr-1 変異体では一部の SYP-1 シグナルが分岐している。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「The EMBO Journal」に 2023 年 4 月 20 日（日本時間）に掲載されます。

論文タイトル: A small RNA system ensures accurate homologous pairing and unpaired silencing of meiotic chromosomes

（減数分裂期染色体の相同対合や非対合サイレンシングにおける正確性を保証する小分子 RNA システム）

著者: Hiroaki Tabara, Shohei Mitani, Megumi Mochizuki, Yuji Kohara, and Kyosuke Nagata

（田原浩昭、三谷昌平、望月めぐみ、小原雄治、永田恭介）

DOI:10.15252/embj.2020105002

■ 研究の詳細

● 研究の背景

減数分裂⁽¹⁾において、相同な染色体同士は対合を行います。この相同対合は、セントロメア、セントロメアの近傍領域、テロメアもしくはペアリングセンター⁽³⁾領域の間におけるタンパク質を介した相互作用等の、生物種特有の機構によって開始されます。その後、相同染色体の殆どの他領域の対合がシナプトネマ複合体の形成によって本格的に確立されます。シナプトネマ複合体は、減数分裂期特異的コヒーシ⁽²⁾を主成分とする染色体の軸部に位置する側部因子と、染色体の軸間に形成される中央領域からなる構造体です。出芽酵母やマウスでは DNA の二本鎖切断が効率的な染色体対合に必要であり、切断で生じた DNA 末端が相手方の相同染色体の同一領域を認識する組換え反応が、相同性認識に関与しているのではないかと考えられています。一方で、線虫やショウジョウハエでは二本鎖切断は相同染色体のシナプトネマ複合体を介した対合に必要でないことから、切断された DNA に依存しない未知の相同性認識機構が存在することが推測されていました。

● 本研究の成果

小分子 RNA が関与する生命現象「RNAi⁽⁴⁾」は、真核生物の遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしており、生命科学研究における遺伝子発現の人為的な制御にも利用されています。RNAi の機構には小分子 RNA や Argonaute タンパク質が関与しています。情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の田原浩昭研究員らは、線虫をモデル生物として RNAi の機構について研究している過程で、小分子 RNA と相互作用する Argonaute タンパク質である CSR-1 そして類似タンパク質である CSR-2 に対応する変異体が、減数分裂期染色体の相同対合に異常を示すことを見出しました。また、核内の CSR-1 やシナプトネマ複合体の側部因子を構成する減数分裂期特異的コヒーシ⁽²⁾が、長鎖非コード RNA を発現している反復配列 DNA 領域に高頻度で、通常とは逆方向（アンチセンス）の非コード RNA を発現しているタンパク質コード遺伝子領域にも若干低い頻度で存在していることを明らかにしました。これらの領域が、相同染色体の対合における相同性認識に重要な役割を果たしているのであろうと考えられます。

また、オスの性染色体の殆どの領域や人為的に導入された染色体外遺伝子など、減数分裂期の核内で非対合状態となっている DNA 領域は一時的に不活化されます（非対合サイレンシング）。本研究では、RNAi に関連する CSR-1 や CSR-2 そして減数分裂期特異的コヒーシ⁽²⁾が非対合状態の染色体の不活化にも関与していることを見いだしました。

以上の研究結果から、小分子 RNA と Argonaute タンパクの複合体がシナプトネマ複合体の側部因子の局

在領域から発現している相同的な長鎖非コード RNA を橋渡しの染色体領域の間で認識する反応が、減数分裂期染色体の相同性認識に関与するという新たな学説を発表しました。

● 今後の期待

減数分裂を介した卵子と精子の正確な形成は、動植物の繁殖の鍵となる生命現象です。体細胞分裂には存在しない減数分裂特異的な染色体の相同対合の機構が解明されていくことによって、これまで理解が不十分であった多細胞生物における遺伝情報の次世代への伝達機構が明らかになっていくことが期待されます。

■ 用語解説

(1) 減数分裂

第一減数分裂期に 2 組の染色体は相同性の確認のための対合を行い、引き続き第二減数分裂期における染色体分配によって 1 組のみの染色体を持つ卵子や精子が形成される。どちらのステージにおいても、染色体の基本構造は 2 本鎖 DNA である。

(2) コヒーシン

DNA 複製後の姉妹染色体の接着、染色体における境界形成、減数分裂期のクロマチン構造制御などに関わっているタンパク質複合体であり、サブユニットの違いによって多様な機能を示す。

(3) ペアリングセンター

線虫の染色体末端に存在する領域であり、DNA 結合タンパクと相互作用して減数分裂期の相同対合の開始点として機能する。

(4) RNAi

真核生物細胞への外来性の 2 本鎖 RNA の導入によって相同配列を持つ遺伝子の発現が抑制される現象として発見され、小分子 RNA や Argonaute (アルゴノート) タンパク質等が関与していることが知られている。Argonaute タンパク質は 1 本鎖の小分子 RNA と複合体を形成して、相補的な配列を持つ 1 本鎖のメッセンジャー RNA や非コード RNA を認識して結合し、Argonaute の種類によっては加えて標的 RNA を切断する活性を示す。広義には、小分子 RNA が関与する遺伝子発現調節を RNAi と呼ぶことも多い。

■ 研究体制と支援

本研究は、国立遺伝学研究所の小原研究室、東京女子医科大学の三谷研究室、筑波大学の永田研究室の共同研究としておこなわれました。

著者の所属は以下の通りです。

田原浩昭^{1,2,3*}、三谷昌平²、望月めぐみ⁴、小原雄治¹、永田恭介³

¹ 国立遺伝学研究所・先端ゲノミクス推進センター

² 東京女子医科大学・医学部

³ 筑波大学・医学医療系

⁴ 京都大学

*: 責任著者

本研究は、研究代表者の田原浩昭研究員の科学研究費・基盤研究(C)15K06943 の支援を受けて遂行されました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 先端ゲノミクス推進センター
研究員 田原 浩昭 (たばら ひろあき)

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム
TEL: 055-981-5873 メール: prkoho@nig.ac.jp
- 筑波大学 広報局
TEL: 029-853-2040 メール: kohositu@un.tsukuba.ac.jp