



受精卵の分裂開始の分子メカニズムを解明

—不妊の新しい診断・治療法に足がかり—

概要

九州大学大学院理学研究院の佐方 功幸教授、システム生命科学府博士課程 3 年生の迫洗佑らの研究グループは、脊椎動物受精卵の細胞分裂開始の仕組みを分子レベルで初めて解明しました。脊椎動物の未受精卵は受精を待つために第二減数分裂中期で分裂を一時停止していますが、受精によってその停止が解除され、細胞分裂を開始します。今回、この分裂停止解除/分裂開始の機構解明に成功しました。本研究成果は、不妊の新しい診断や治療法の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2014 年 4 月 28 日（月）午後 6 時（日本時間）に、Nature 姉妹誌のオンラインジャーナル『Nature Communications』に掲載される予定です。

■背景

人間をはじめとする脊椎動物の未受精卵(成熟卵)は、排卵後に第二減数分裂の中期(Meta-II)(※1)で分裂を一時停止して、受精を待ちます。Meta-II での一時停止(Meta-II 停止)は未受精卵の単為発生(※2)(受精なしの偶発的発生)を防ぐために不可欠であり、マウスの実験では、この停止なしに細胞分裂・発生が起こると卵巣奇形腫(※3)などが生じます。

未受精卵の Meta-II 停止は、「Emi2」と呼ばれるタンパク質が細胞分裂に不可欠な「APC/C(分裂後期促進複合体)(※4)と呼ばれる分裂開始因子に結合し、その活性を阻害することによって引き起こされます。一方、未受精卵が受精すると Emi2 が分解され、APC/C が活性化することで細胞分裂が開始することが分かっています。しかし、未受精卵で Emi2 が APC/C に結合するとなぜ APC/C の活性が阻害されるのか、換言すると、受精によって Emi2 が分解されるとなぜ APC/C が活性化できるのかは大きな謎として残っていました。すなわち、受精卵の分裂開始の分子メカニズムは長い間不明だったのです。

■内容

今回、研究グループは、アフリカツメガエルの卵を用いて、APC/C の活性化に関わる「Ube2S」(※5)と呼ばれる酵素に着目して、その受精前後における発現や機能を詳細に解析しました。その結果、① Ube2S が受精における APC/C の活性化(分裂開始)に重要な役割を果たすこと(図 1)、②未受精卵では Emi2 の APC/C への結合によって Ube2S と APC/C の結合が阻害されていること(つまり、Emi2 が APC/C と Ube2S の結合を拮抗的に阻害していること)、③受精では Emi2 の分解により Ube2S の APC/C への結合が可能になり、APC/C が活性化されることが明らかになりました。さらに、④Emi2 と Ube2S はそれらの互いによく似たアミノ酸配列を用いて APC/C の同一部位に結合できることが分かりました。まとめると、受精においては、Emi2 (APC/C の阻害因子)の分解によって Ube2S (APC/C の活性化因子)と APC/C が結合できるようになり、APC/C が活性化(分裂が開始)することが判明しました(図 2)。このように、本研究ではじめて、受精卵の分裂開始の非常にユニークな分子メカニズムが解明されました。[この成果は比喩的には、「受精においては、Emi2 によって“ハイジャック”(阻害)されていた APC/C が Ube2S によって“解放”(活性化)され、分裂が開始する」ことを示しています]

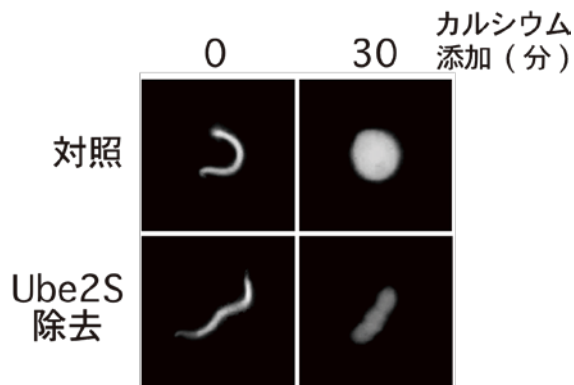


図1. 受精卵の分裂開始への Ube2S の重要性

アフリカツメガエル未受精卵の細胞抽出液—Ube2S を除去したものと除去していないもの(対照)—に精子核とカルシウムを添加して試験管内で人工受精させました。対照ではカルシウム添加30分後には精子核に核膜が形成され細胞分裂が開始されていますが、Ube2S を除去したものでは核膜は形成されていません。このことから、Ube2S は受精における正常な細胞分裂開始に不可欠であることがわかりました。

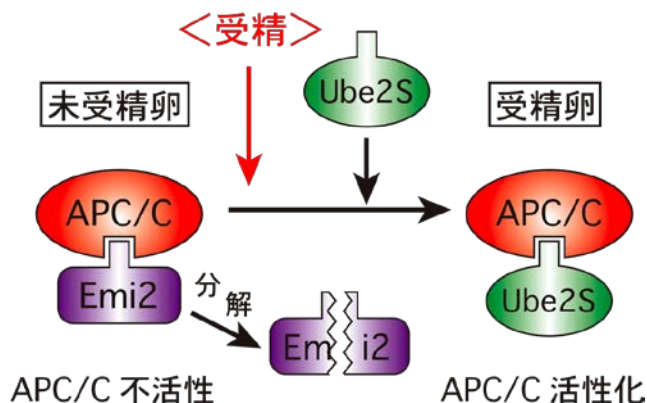


図2. 受精卵の分裂開始の分子メカニズム

未受精卵では Emi2 の結合によって APC/C が不活性化され分裂が停止していますが、受精卵では(分解した)Emi2 に換わって Ube2S が APC/C に結合し、APC/C を活性化させることで細胞分裂を開始させます。Ube2S は Emi2 と同一の APC/C 結合部位に結合します。

■効果

Emi2 は脊椎動物未受精卵の Meta-II 停止に必須であり、マウス卵ではこの停止がないと卵巣奇形腫が生じます。今回、受精卵の正常な分裂開始に Ube2S が不可欠であることがはじめて判明しました。従って、人の不妊や卵巣奇形腫の原因の一つとして Emi2 や Ube2S の発現異常や変異などの可能性が考えられ、本研究成果は、それらの診断や治療法の開発などの足がかりになるものと思われます。

■今後の展開

受精卵の細胞分裂開始の機構解明は、生殖生物学をはじめとする医学生物学で重要な課題の一つであり、大きな謎でした。今回の成果によりその詳細な分子機構が初めて明らかにされ、今後、受精・再生医学などへの広がりが大いに期待されます。

【用語解説】

(※1) Meta-II (第二減数分裂中期)

減数分裂は生殖細胞を生ずる特殊な細胞分裂であり、2回の連続した分裂からなっています。Meta-II は2回目の分裂中期を指し、脊椎動物の未受精卵はこの段階で一時分裂を停止し、受精を待ちます。

(※2) 単為発生

受精/精子なしに卵が分裂・発生を始める現象で、下等動物では自然界で普通に起こることがありますが、脊椎動物では多くの場合、異常発生や死につながります。

(※3) 卵巣奇形腫

卵巣内で卵が自然発生的に成熟かつ分裂・活性化し、奇形腫(テラトーマ)となる病気です。

(※4) APC/C (分裂後期促進複合体)

通常の細胞分裂において分裂中期から後期への進行を引き起こす巨大なタンパク質複合体です。未受精卵ではこの因子の活性が Emi2 による結合で阻害され、Meta-II での停止が起こります。

(※5) Ube2S

APC/C に結合し、標的(基質)タンパク質に分解のための目印(ユビキチン化と呼ばれます)を付加する酵素です。基質タンパク質(サイクリン B など)の分解により分裂中期から後期への転移(すなわち細胞分裂)が起こります。

【お問い合わせ】

九州大学大学院理学研究院 教授

佐方 功幸 (さがた のりゆき)

電話 : 092-642-2617

(平日の 10:00~19:00,

他は092-976-1712)

FAX : 092-642-2617

Mail : nsagascb@kyushu-u.org