

PRESS RELEASE (2025/06/09)

卵子染色体の正常性維持におけるヒストン修飾の新たな役割を解明

～ヒストン修飾 H3K4me3 は卵染色体や紡錘体の安定性を制御する～

ポイント

- ① ヒストン修飾(※1)である H3K4me3(※2)は主に転写活性化に関与する重要な制御機構として広く知られていますが、転写の起きていない卵子の染色体において H3K4me3 が多く存在しており、その機能は不明でした。
- ② 今回の研究により、マウス卵染色体上では H3K4me3 が皮質側に偏在する特殊な局在パターンを示し、卵染色体の正確な分配に関わる紡錘体(※3)の性質に影響を与え、受精後の正常発生にも必要であることを明らかにしました。
- ③ 本研究により、遺伝子発現制御や胚発生において中心的役割を担うヒストン修飾の新たな機能を示しました。また、卵子における染色体異常は流産や遺伝子異常へとつながることが知られており、本研究で見つけた H3K4me3 の機能との関わりの解明が今後期待されます。

概要

卵子（卵母細胞）が受精後に正常発生するためには、染色体の正確な分配が必要不可欠であり、この機構の異常が不妊症や流産の原因の一つとなっています。成熟卵子（MII 期卵）(※4)では、染色体が正しく機能するために多くのメカニズムが働いています。その一つに、染色体を構成するヒストンタンパク質の化学修飾があります。ヒストン修飾の内、H3K4me3 は転写活性化に重要な役割を担うことが知られていますが、転写が行われていない MII 期卵においても染色体上に多量に存在していることが知られていました。

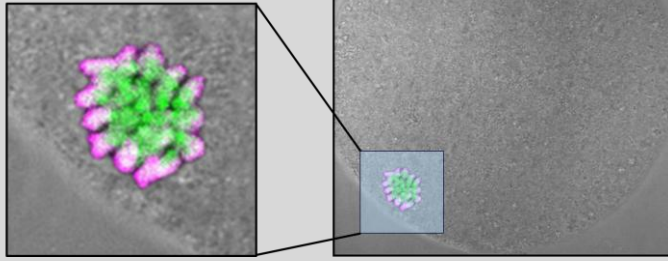
本研究により、成熟卵染色体における H3K4me3 は、遺伝子の転写制御とは異なる新たな役割として、染色体や紡錘体の安定性維持に必要であることを世界で初めて明らかにしました。

九州大学大学院農学研究院の宮本圭教授の研究グループ、近畿大学大学院生物理工学研究科博士後期課程 3 年鷹巣篤志氏、山縣一夫教授、松本和也教授の研究グループ、旭川医科大学医学部の日野敏昭准教授、理化学研究所（理研）生命機能科学研究センターの北島智也チームディレクターの研究グループ、東京大学大学院理学系研究科の大杉美穂教授、および理研バイオリソース研究センターの小倉淳郎副センター長の研究グループは、マウスの成熟卵染色体において細胞膜側（皮質側）に H3K4me3 が蓄積していることを発見しました（図 1）。さらに H3K4me3 を卵子染色体から人工的に除去したところ、染色体を整列させる構造である紡錘体が不安定化し、受精後に正常な胚へと発生する能力が著しく低下することを明らかとしました。また、老化卵子においては、H3K4me3 が異常に低下することも報告しております。

今回の発見は、広く研究されてきた H3K4me3 の新たな機能を示す発見であるとともに、不妊治療や流産予防の分子標的として期待され、卵子の染色体分配異常の解明や治療への新たな道を拓くと考えられます。

本研究成果は米国科学誌「Journal of Biological Chemistry」に 2025 年 5 月 29 日（木）にオンライン公開されました。

卵子染色体



宮本教授からひとこと：

学生さんと一緒に卵子を観察していた際に、ヒストン修飾の特殊な染色様式を見つけたことから始まった研究でした。本当に多くの方に支えて頂き、今回の発見に至りました。様々な方のご支援に感謝申し上げます。

【研究の背景と経緯】

卵子（卵母細胞）が受精後に正常発生するためには、染色体の正確な分配が必要不可欠です。特にMII期卵は受精直前の段階であり、遺伝情報を次世代に正しく伝えるために、染色体を安定して正しく分配する仕組みが特に重要です。また、これら機能解明は、不妊症や流産を引き起こす原因究明にもつながります。

染色体の機能を制御する要素として、DNAに巻き付くタンパク質（ヒストン）の化学的な修飾（ヒストン修飾）が存在します。ヒストン修飾の一種であるH3K4me3は通常、遺伝子が活発に転写される際に現れますが、MII期卵では遺伝子の転写が停止しているにもかかわらず、多量に存在することが知られており、H3K4me3がMII期卵で何らかの機能を有するかは、これまで不明でした。

【研究の内容と成果】

本研究チームは、マウスのMII期卵を用いて、染色体の位置とヒストン修飾H3K4me3の分布を、免疫蛍光染色（※5）法、マルチカラーFISH（※6）法、染色体個別動態解析（※7）により詳細に解析しました。その結果、染色体の細胞膜側（皮質側）にH3K4me3が顕著に蓄積していることを確認しました（図1）。また、この偏在がX染色体といった特定の染色体上に特異的に起こっていることも明らかにしました。

次に、卵染色体におけるH3K4me3の機能的役割を検討するため、MII期卵内でH3K4me3を人為的に除去しました。具体的には、H3K4me3特異的デメチラーゼ（※8）を卵母細胞内に人工的に発現させることにより、染色体上のH3K4me3レベルを大幅に低下させました。その結果、染色体を整列・分配させるために重要な紡錘体構造が不安定化し、紡錘体が通常より短縮することを顕微鏡観察で確認しました。さらに、H3K4me3が除去された卵母細胞を体外受精させると、正常な胚発生能力が低下し、特に受精後の2細胞期以降への進行が大幅に抑制されることを示しました。

また、卵母細胞内の染色体位置を決定するアクチンキャップ構造（※9）とH3K4me3の分布の関連性を検討するため、アクチンキャップを薬剤により破壊したところ、染色体が細胞中央部に移動し、H3K4me3の局在も変化しました。このことから、H3K4me3がアクチンキャップ構造を介した皮質付近への染色体局在がH3K4me3の特異的な偏在パターンに重要な役割を果たしていることが示唆されました。

さらに、高齢のマウス卵母細胞ではH3K4me3のレベルが低下することを発見し、これが加齢に伴う卵子品質低下の原因の一つとなっている可能性を指摘しました。

以上の結果から、卵子におけるH3K4me3は、染色体と紡錘体の安定化に直接関与しており、正常な卵子の発生とその後の胚発生能力に極めて重要であることを証明しました。また、H3K4me3が転写の活性化以外の役割を有することを示した報告でもあります。本研究でわかったことを図1にまとめております。

【今後の展開】

今回の研究により、従来は主に遺伝子のオン・オフを調節する働きが知られていたヒストン修飾が、転写が停止した卵子においても染色体の安定化という新たな機能を果たしていることがわかりました。今後は、卵子の染色体分配が乱れるメカニズムをさらに詳細に解明し、ヒストン修飾を標的とした新しい不妊治療法の開発や、加齢による卵子品質低下の予防につながる医療応用が期待されます。

【参考図】

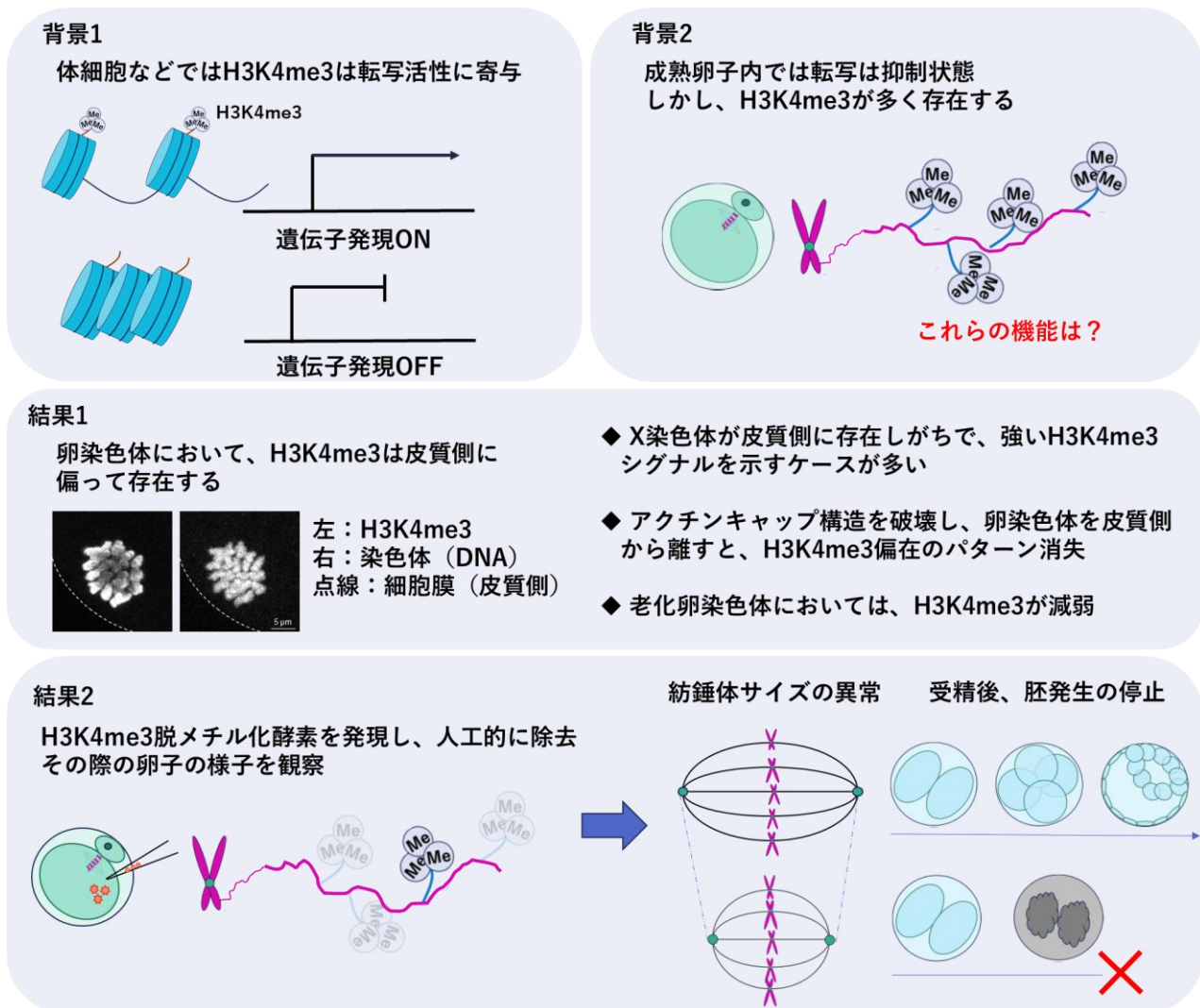


図1 本研究の概要図 本研究に関わる背景と主な実験結果を示す

【用語解説】

（※1）ヒストン修飾

ヒストンとは細胞核内にあるDNAが巻き付いているタンパク質のことを指す。DNAをコンパクトにまとめると同時に、遺伝子の発現制御にも関与する。特に、ヒストンに化学的な修飾（メチル化、アセチル化など）が加えられる現象のことをヒストン修飾と呼ぶ。これにより、周囲のDNAの構造や遺伝子のオン・オフが調節される。

(※2) H3K4me3 (ヒストン H3 のリジン 4 のトリメチル化)

ヒストン H3 タンパク質の 4 番目のリジンに 3 つのメチル基が付加された修飾。一般的には活性型の遺伝子領域に存在し、転写活性と関連している。

(※3) 紡錘体

細胞分裂時に染色体を分配するために形成される繊維状構造。微小管から構成される。

(※4) 成熟卵子 (MII 期卵)

受精可能な卵子が出来上がるまでには、卵母細胞という卵子の元となる細胞が発育し、減数分裂を経て MII (metaphase II) 期まで成熟する必要がある。精子と受精して発生を開始できる状態で細胞周期を停止している卵子のことを特に、MII 期卵とよぶ。

(※5) 免疫蛍光染色

特定のタンパク質を検出するために、蛍光で標識された抗体を用いて可視化する方法。顕微鏡で観察可能。

(※6) マルチカラー-FISH

特定の染色体を認識するプローブの組み合わせを用いて、染色体全体の数や構造を評価する手法。

(※7) 染色体個別動態解析

理研 北島智也チームディレクターの染色体分配研究チームによって開発された、個別の卵染色体をラベリングし、ライブセルイメージングで観察する方法。

Osamu Takenouchi, Yogo Sakakibara, Tomoya S. Kitajima, "Live chromosome identifying and tracking reveals size-based spatial pathway of meiotic errors in oocytes", Science, 10.1126/science.adn5529

(※8) デメチラーゼ (ヒストン脱メチル化酵素)

ヒストンからメチル基を取り除く酵素。ヒストン修飾の状態を変化させることで、遺伝子の発現やクロマチン構造に影響を与える。

(※9) アクチンキャップ構造

卵母細胞の皮質側に形成されるアクチンフィラメントによるドーム状の構造。染色体や紡錘体を皮質側に安定的に配置させる働きを持つ。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP19H05751, JP23K27092, JP25H02569, JP23H04948)、JST 創発的研究支援事業 (【JPMJFR233F】)、ライフサイエンス研究継続助成、内藤記念科学財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Biological Chemistry

タイトル: Characterization of H3K4me3 in mouse oocytes at the metaphase II stage

著者名: Atsushi Takasu, Toshiaki Hino, Osamu Takenouchi, Yasuki Miyagawa, Zhihua Liang, Shota

Tanaka, Tomoya Mimura, Chisato Ida, Yuki Matsuo, Yuna Lee, Haruka Ikegami, Miho Ohsugi, Shogo Matoba, Atsuo Ogura, Kazuo Yamagata, Kazuya Matsumoto, Tomoya S Kitajima, Kei Miyamoto
DOI : 10.1016/j.jbc.2025.110308

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 教授 宮本 圭（ミヤモト ケイ）

TEL : 092-802-4589

Mail : miyamoto.kei.823@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

近畿大学 和歌山キャンパス学生センター 担当：中井、神崎、永井

TEL : 0736-77-3888 FAX : 0736-77-7011

Mail : bost-pr@waka.kindai.ac.jp

理化学研究所 広報部 報道担当

TEL : 050-3495-0247

Mail : ex-press@ml.riken.jp

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報課

TEL : 03-5841-8856 FAX : 03-5841-1035

Mail : media.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp