

FBI
Science View

●理化学研究所 多細胞システム形成研究センター

染色体分配研究チーム

チームリーダー 北島 智也

卵母細胞はその大きさゆえに間違いやすい

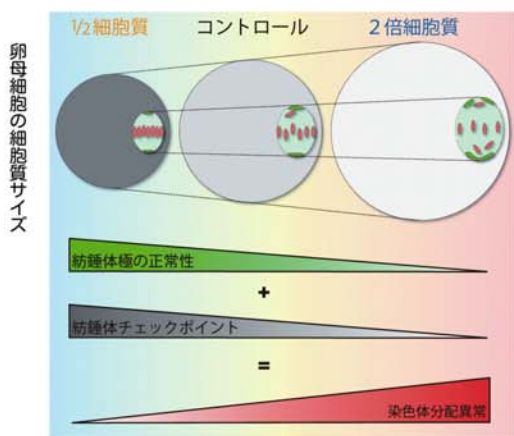


図 卵子が染色体数異常になりやすい理由

卵母細胞の細胞質サイズが大きくなると、紡錘体極の機能性は低くなる。このため、染色体は正確な分配の必要条件である紡錘体赤道面への整列に失敗しやすい。通常、染色体が整列に失敗したとしても、紡錘体チェックポイントにより細胞周期の進行が停止し、染色体分配の間違いは防がれる。しかし、細胞質が大きくなると、紡錘体チェックポイントの厳密性が低くなる。これら2つの影響により、細胞質サイズが大きいかほど染色体分配の間違いが起こりやすい。

細胞分裂の際、ヒトでは46本の染色体が娘細胞に正しく分配されることが重要である。細胞は通常、この染色体分配を正確に行うための機構を備えているので、ほとんど間違いは起こらない。ところが、卵子のもととなる卵母細胞の減数分裂は例外で、10~30%という高頻度で間違いが起こる。間違いが起こると卵子の染色体数が異常となり、正常に胚発生できず、着床前に失われるか流産となる。出産まで至った場合には、ダウン症などの先天性疾患を引き起こす。しかし、卵母細胞の染色体分配に間違いが起こりやすい理由は、よく分かっていなかった。

理研の研究チームは、卵母細胞のサイズが他の種類の細胞に比べて巨大だという特徴が、染色体分配の間違いやすさと関係していると考えた。そこでマウスの卵母細胞を顕微操作し、細胞質の体積が通常の1/2の卵母細胞と2倍の卵母細胞を作り出し、それぞれの染色体分配について調べた。その結果、細胞質が大きいかほど、①紡錘体極の機能性が低くなり染色体分配の必要条件である染色体の赤道面への整列に失敗しやすいこと、②紡錘体チェックポイントの厳密性が低下し染色体分配の間違いを許してしまうことが分かった。すなわち「卵母細胞はその大きさゆえに染色体分配を間違いやすい、細胞内状態を作り出している」といえる。

今後、①や②の分子機構を解明することで、染色体分配の正確性を向上させる方法を確立できる可能性がある。

■プロフィール

きたじま・ともや 2006年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士号(理学)取得。東京大学分子細胞生物学研究所助手、European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Heidelberg研究員を経て、2012年から現職。

■コメント=完璧な人間がないように、完璧な細胞もありえません。細胞の中に人生の縮図を見てみたい。



●理化学研究所 統合生命医科学研究センター

統計解析研究チーム

特別研究員 石垣 和慶

免疫機能の個人差に関わる遺伝子カタログを作成

ヒトの免疫機能には個人差があり、個人差の積み重ねが免疫疾患発症などの原因となることが近年明らかになってきた。特に、免疫細胞内における遺伝子発現量の個人差が免疫疾患の発症に大きく関わると考えられている。

eQTLカタログ

DNA多型	免疫細胞	遺伝子	影響
多型1	細胞A	遺伝子I	発現量亢進
多型2	細胞B	遺伝子II	発現量低下
多型3	細胞C	遺伝子III	発現量亢進
多型4	細胞D	遺伝子IV	発現量低下

関節リウマチの発症に関与するDNA多型リスト(既知)

CD4陽性T細胞		CD8陽性T細胞		B細胞		NK細胞		単球	
亢進	低下	亢進	低下	亢進	低下	亢進	低下	亢進	低下
PADI4	BLK	SYNGR1	BLK	INPP5B	BLK	SYNGR1	PHF19	AFF3	AARS2
TCTE1	LONRF2		PHF19	RASGRP1	CD83		ZC3H7A	ITSN1	CNTRL
	MEGF9			SYNGR1				SYNGR1	GSN
	UBASH3A			TRAF1					IFNGR2
									STARD3
									TXNDC11
									ZC3H12D

図 eQTLカタログの応用例

関節リウマチのリスク多型の機能(どの細胞種でどの遺伝子の発現を亢進・低下させるか)をeQTLカタログを用いて評価した。5つの細胞種ごとに、どの遺伝子が亢進もしくは低下すれば関節リウマチの発症リスクであるかを示している。例えば、CD4陽性T細胞におけるPADI4遺伝子の亢進やBLK遺伝子の低下は関節リウマチの発症リスクだと考えられる。

今回、理研を中心とした共同研究チームは、105人の健康人から5種類の主要な免疫細胞(CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、B細胞、NK細胞、単球)を回収し、遺伝子発現量の個人差に関与するゲノム領域(eQTL)を次世代シーケンサーにより網羅的に解析することで、免疫機能の個人差に関わる遺伝子カタログ(eQTLカタログ)を作成した。複数の免疫細胞を対象とした研究はアジア初の試みである。

またeQTLカタログを応用し、免疫疾患の遺伝的メカニズムの全体像を評価する新しい手法を開発した。例えば、関節リウマチ患者と健康人の遺伝子情報を用いて、CD4陽性T細胞において176個の遺伝子がTNF/αパスイグに与える影響を予測し、一つの情報に集約した。これを解析した結果、TNF/αパスイグの活性化は関節リウマチの病態で重要な役割を持つことが確認できた。

本研究で得られたeQTLカタログや解析手法は、関節リウマチなどの自己免疫疾患に加えて、花粉症・ぜんそく・がんなどの免疫が関わる多くの疾患に適用することができる。今後、遺伝的メカニズムに基づいた創薬標的の探索と治療法の開発に貢献すると期待できる。

■プロフィール

いしがき・かずよし 東京大学医学部医学科卒。東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。東大病院アレルギー・リウマチ内科を経て2016年4月から現職。専門領域はリウマチ学、免疫学、ゲノム学。

■コメント=ゲノム学で得られた知見からリウマチ性疾患、免疫システムの謎を明らかにしたい。



研究者と来場者のトークイベント「理研DAY：研究者と話そう」18日に開催

理研は、毎月第3日曜日に東京都千代田区の科学技術館で、一般を対象にした研究者とのトークイベント「理研DAY：研究者と話そう」を開催している。6月18日の理研DAYでは「心の病気とiPS細胞」について来場者と研究者がトークする。

統合失調症や気分障害といった心の病気は、根本的な治療法がなく、発症すると患者のクオリティ・オブ・ライフは一生影響を受ける。理研の分子精神科学研究チームは、各種ゲノム解析、モデル動物等の解析を組み合わせ、多面的角度から治療や予防に繋がるメカニズム解析を目指している。患者由来のiPS細胞を用いた最新の研究動向を交えながら、研究者とトークできる。

【開催日】6月18日(日) 第1回14:00~14:30/第2回15:30~16:00
【場所】科学技術館4階実験スタジアム(L)
(東京都千代田区北の丸公園2-1)

【料金】無料(ただし、科学技術館入館料は必要)
【定員】各回62人 ※当日先着順。
【研究者】豊島学研究員(脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム)
【テーマ】「心の病気とiPS細胞」
【参照】http://www.riken.jp/pr/visiting/riken_day/
【問合せ】理化学研究所広報室 E-Mail: outreach-koho@riken.jp