

ホヤの生殖細胞形成に新たな知見

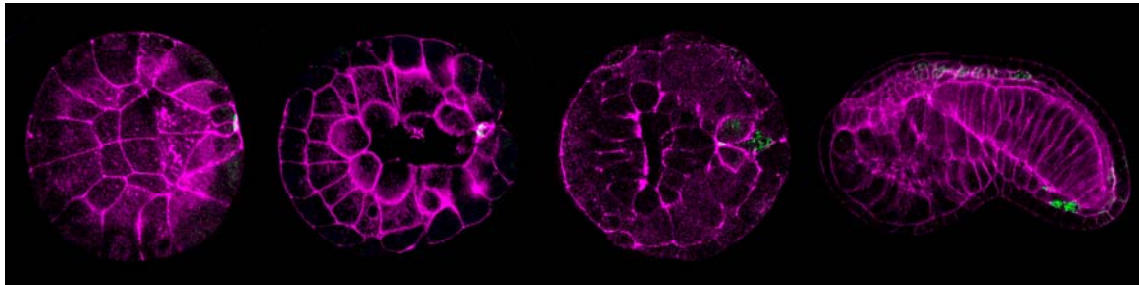
非対称分裂により vasa を継承した細胞が生殖細胞に分化する

平成 18 年 7 月 25 日

動物の体をつくる全ての細胞は体細胞または生殖細胞に分類される。体細胞は体そのものを構成するあらゆる細胞であるのに対し、生殖細胞は次世代に遺伝情報を継承し、新たな個体をつくるのが許された唯一の細胞である。この特別な役割を担った生殖細胞が発生の過程でどのように生じてくるのか。この根本的な問題は長年の間、科学者の興味を駆り立ててきた。

ショウジョウバエや線虫の卵には生殖質とよばれる特定の母性因子を高濃度に含む細胞質が存在し、この細胞質を取り込んだ細胞が生殖細胞となる。生殖質には生殖顆粒と呼ばれる顆粒構造が見られる。また、生殖細胞は核辺縁に nuage とよばれる特徴的な顆粒構造を形成することも知られている。生殖質や生殖顆粒、nuage が生殖細胞の分化に中心的な役割を担っていることはこれまでの研究から明らかだが、それらの具体的な機能は良く分かっていない。

理研 CDB の白江・倉林麻貴研究員（生殖系列研究チーム、中村輝チームリーダー）らは、ホヤの一種 *Ciona intestinalis* を題材にした研究で、CiVH（ショウジョウバエ vasa の相同体）と呼ばれる母性因子を受け継いだ割球が生殖細胞に分化することを明らかにした。甲南大学、福山大学との共同研究で、Development 誌に 6 月 22 日付でオンライン先行発表された。



Ciona intestinalis 胚における CiVH の局在：postplasm に蓄積された CiVH は、卵割期終期に後端割球 B7.6 細胞に取り込まれる。その後原腸胚期に一部が postplasm から B7.6 細胞の細胞質内へと拡散し、B7.6 細胞の非対称分裂に伴い胚後方の前後 2 カ所に分離する。

ホヤは胚後極に、postplasm とよばれる生殖質に相当する細胞質領域をもつ。postplasm は、生殖質と同じように、高濃度の母性 RNA やタンパク質を含むことが知られている。また、この領域には、CAB (centrosome-attracting body) とよばれる細胞内構造が存在し、生殖顆粒に似た顆粒物が局在している。ホヤの postplasm には、CiVH 遺伝子の RNA やタンパク質が母性因子として含まれている。CiVH は、ショウジョウバエの生殖系列細胞で特異的に発現し、その運命決定に決定的な役割を果たす vasa の相同遺伝子だ。Vasa 遺伝子は無脊椎動物および脊椎動物において広く保存されている。ホヤにおいても CiVH を発現する細胞は、始原生殖巣に取り込まれ、生殖細胞へと分化していく。これらのことから、ホヤの postplasm は他の生物種における生殖

質に相当する機能をもつと考えられている。また、卵割期終期に postplasm を含む B7.6 と呼ばれる後極端の割球が、その後細胞分裂を経ずに維持され、変態後始原生殖細胞になると予想されていた。

一方で、ホヤ卵はモザイク卵として知られ、発生初期である卵割期の間に体細胞系列の発生運命が決定すると考えられている。postplasm に局在する因子のいくつかは、非対称細胞分裂の誘導や体細胞分化の調節に関わり、この卵割期の体細胞運命決定に貢献している。例えば、*PEM*(*posterior end mark*)遺伝子の RNA や *CAB* 構造は細胞の分裂面制御や、非対称分裂に関与している。このような因子が postplasm に局在することは、体細胞分化に働く遺伝子が生殖細胞分化にも関与している、という興味深い可能性を示している。

白江らは今回、B7.6 細胞が原腸胚期に非対称分裂を行い、2つの娘細胞 B8.11 と B8.12 を生じることを明らかにした。さらにこの分裂の際に、*PEM* RNA などいくつかの非対称分裂や体細胞分化に関与すると予想された postplasm 因子が、B8.11 細胞のみに継承されることを示した。postplasm の構成因子の多くは *CAB* と相互作用しているため、*CAB* 構造もまた B8.11 細胞のみに受け継がれることが予想された。また、分裂後 B8.11 細胞では *CiVH* タンパク質の発現が低下し、細胞は腸へと取り込まれていくことが分かった。従って B8.11 細胞に引き継がれる *CAB* や postplasm 因子は B7.6 分裂後の生殖細胞の分化には関与しないことが示唆された。

一方で *CiVH* の RNA やタンパク質は、他の postplasm 因子と異なり、B7.6 割球が分裂する直前に *CAB* から細胞質へと移行し、結果として B8.12 細胞へも受け継がれていた。B8.12 細胞では *CiVH* の発現がタンパク質レベルで上昇し、核周辺には *nuage* に類似した顆粒の形成が見られた。B8.12 細胞はさらに分裂して発生中の生殖巣に取り込まれ、生殖細胞に分化することも確認された。これらの結果は、B7.6 の娘細胞である B8.12 細胞が始原生殖細胞であり、*nuage* 様の構造は B7.6 細胞の分裂直後という、これまで考えられていたよりもかなり早い時期に形成されることを示唆している。

これまでは、卵割期に体細胞分化に役割を果たした postplasm 因子や *CAB* 構造は、その後の生殖細胞分化にも貢献すると思われていた。しかし、白江らの研究結果は、別の新しい可能性を示している。つまり、卵割期の postplasm では、非対称分裂や体細胞分化に関与する因子が活性状態である一方、生殖細胞分化の為の母性因子は不活性の状態でストックされているというものである。生殖細胞分化関連因子は、体細胞系列の発生運命決定が終了した後、原腸胚期に B7.6 細胞の細胞質中に移行することで活性化するのもかもしれない。一方で役目を終えた体細胞分化関連因子は、*CAB* 構造と共に、B7.6 細胞の非対称分裂により生殖系列から排除されるのかもしれない。

生殖細胞特異的に発現する遺伝子は、動物種を超えてよく似ていることが指摘されている。一方で、生殖細胞の形成機構は動物種間で異なる。例えば、上に述べたようにショウジョウバエ、

線虫には生殖質が存在するが、哺乳類の生殖細胞は外部からのシグナル分子の作用によって形成される。白江研究員は「今回の論文では、正常発生において、ホヤの生殖細胞が生殖質因子によって形成されていることを明確にした。しかし一方で、ホヤでは、生殖質によって生じた生殖系列細胞を幼生期に除去しても、後生的に生殖細胞が再生される事が分かっている。つまり、ホヤには2つの生殖細胞機構が共存していると考えられ、今後は、それらがどのようにして確立していったかについても明らかにしていきたい」とコメントする。