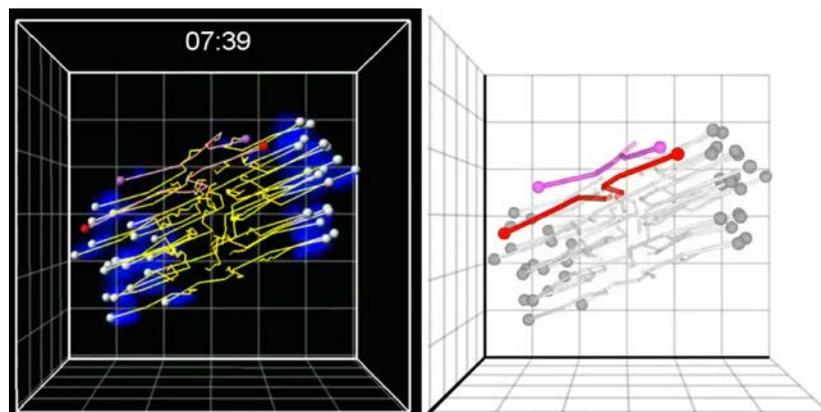


卵子の加齢に伴う染色体分配異常のメカニズム

2015年7月1日

体を構成する膨大な細胞の中で、唯一次世帯を形成するのが卵子と精子、すなわち生殖細胞だ。生殖細胞を介して全ての遺伝情報が次世代に継承され、種が維持される。生命にとって根本的に重要な細胞だが、卵子の形成過程では、母体の加齢に伴って染色体の分配異常が高頻度で起こることが知られている。染色体数が異常となった卵子は、受精してもほとんどが出産に至らないが、出産に至るとダウン症などの先天性疾患を引き起こす。このような染色体の分配異常は、卵母細胞の減数第一分裂に伴って起こることが知られているが、その原因や詳細は明らかでなかった。

理研 CDB の榊原揚悟基礎科学特別研究員（染色体分配研究チーム、北島智也チームリーダー）らは、マウスとヒトの卵母細胞を用いた研究で、減数第一分裂における二価染色体の早期分離が、加齢に伴う染色体分配異常の主要な原因であることを明らかにした。この研究は、IVF なんばクリニックおよびカロリンスカ研究所と共同で行われ、オンライン科学誌 *Nature Communications* に7月1日付けで発表された。

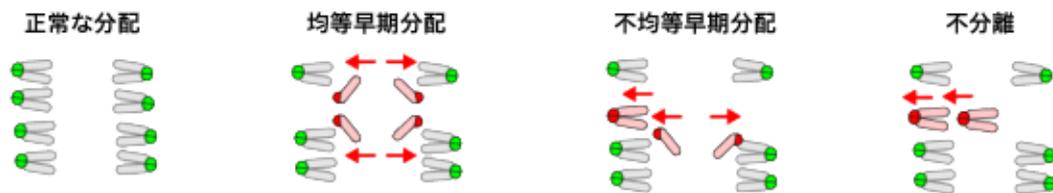


動画：マウス（16月齢）卵母細胞の減数第一分裂における染色体の動き（青：染色体、緑：動原体）。動原体（染色体の微小管が接続する部位）を追跡することで染色体の位置を追跡している。二価染色体の1つが微小管によって両方向に引っ張られた際に、極端に引き離され、やがて一価染色体に早期分離してしまう様子がわかる。一価染色体は分裂に伴って姉妹染色分体を分配する（この動画では均等早期分配する）。

生殖細胞は、減数分裂を経て染色体数を半減させ、受精によってその数を回復する。減数分裂は第一分裂と第二分裂からなり、第一分裂では母方と父方に由来する相同染色体が対合して二価染色体を形成する。二価染色体は分裂時に一価染色体に分離し、2つの娘細胞に分配される。続く第二分裂では、一価染色体が姉妹染色分体に分離し、娘細胞に分配される。1968年、ヘンダーソンとエドワースは、加齢マウスの卵母細胞を調べ、本来二価染色体が見られる時期に一価染色体が生じていることを発見。これが後に生じる染色体分配異常の原因であることを予測した。その後もこの仮説を支持する結果が示されたが、実験手法や実験数が十分でなく、現在に至るまで直接的な証明はなかった。

今回、榊原研究員らは、多数の卵母細胞を用いて高解像度3Dライブイメージングを行い、減数第一分裂における全染色体の動きをコンピューター上で追跡することに成功した。まず、自然加齢したマウス（16

月齢) から得た 275 の卵母細胞を解析したところ、20 の卵母細胞で染色体分配の誤りが見られ、これらの誤りは 3 つのパターンに分類することができた。1 つ目は、母方と父方の両方の染色体が第二分裂を待たずに姉妹染色分体を分配してしまう「均等早期分配」(45%)、2 つ目は、母方または父方の染色体のどちらか一方が姉妹染色分体を分配してしまう「不均等早期分配」(35%)、3 つ目が、母方と父方の染色体が分離しない「不分離」(20%) だった。均等早期分配では、一見正しい数の染色体が分配されるが、続く第二分裂で染色体数の異常を生じる。一方、不均等早期分配では第一分裂完了時に染色体数が奇数の異常となり、不分配では偶数の異常となる。これらの異常の出現様式は、既存のヒトの遺伝学的解析やヒト卵子の染色体数異常の解析結果とも一致していた。なお、若いマウス(2カ月齢) から得た 167 の卵母細胞では分配異常は見られなかった。



自然加齢(16月齢)したマウス卵母細胞の減数第一分裂でみられた3つの異常な染色体分配パターン。

次に、分配異常が生じた原因を遡って調べた。すると、分配異常に至った卵母細胞の80%では、第一分裂で二価染色体が形成される時期に、一価染色体が生じていることが明らかになった。一価染色体は微小管によって両方向に引っ張られ、多くの場合、姉妹染色分体を誤って分配していた。ではなぜこの時期に一価染色体が生じてしまうのか。より詳しく解析すると、二価染色体は本来分裂するその時まで維持されている必要があるが、一部の二価染色体が微小管に両側から引っ張られた際に、その力に耐えきれずに過剰に伸長し、ついには一価染色体に分離してバラバラに振動する様子が見られた。このことは、二価染色体の接着が緩んでいることを示唆しており、加齢した卵母細胞では染色体接着因子コヒーシンが減少しているという最近の知見とも一致していた。

彼らはヒト卵母細胞の解析も行った。不妊治療で廃棄予定となった卵母細胞の提供を受けて解析した結果、マウスでの解析結果と同様に、比較的加齢した母体由来の卵母細胞では、減数第一分裂時に二価染色体の早期分離が起きていることが示された。その結果生じた一価染色体が微小管によって両方向に引っ張られている様子も観察されたことから、マウスの場合と同様に、二価染色体の一価染色体への早期分離が染色体分配異常の原因であることが強く示唆された。

今回の結果は、加齢に伴う卵子の染色体分配異常のメカニズムを直接的に明らかにした点で意義深い。一方で北島チームリーダーは、「マウスにおける染色体分配異常の主要な過程は確実に明らかになったものの、ヒトの結果については慎重に解釈する必要があります」と話す。また、「二価染色体の早期分離について、より分子的に理解するための研究を行います。特に、加齢に伴ってコヒーシンが減少するメカニズムについて明らかにしたいと考えています」と今後の展望を語った。