

# メッセンジャー RNA の選択的除去による減数分裂開始時期の調節

— 減数分裂のためのメッセンジャー RNA には特別な目印が付いている —

山本 正幸 (生物化学専攻 教授), 張ヶ谷有里子 (生物化学専攻 学振特別研究員)

真核生物の細胞は体細胞分裂 (有糸分裂) で増殖することに加えて, 減数分裂を行って配偶子を形成するポテンシャルを有している。しかし体細胞分裂で増殖している細胞で減数分裂が誤って誘導されるようなことはない。われわれは分裂酵母細胞を解析することにより, 減数分裂のさいにのみ機能が必要とされる遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) には特別な目印が付いていて, 体細胞分裂で増殖している細胞からはそれが選択的に取り除かれるという, 新しい機構を発見した。またこの除去機構の働きを抑えることが, 減数分裂を開始させる仕組みの一部であることを証明した。

体細胞分裂では細胞は染色体を複製し, それを核分裂で正しく二分して2つの娘細胞に分配する。しかし有性生殖のためには, 細胞は減数分裂という特別な分裂様式をとる。減数分裂では, 半数体の配偶子を作るために, 染色体複製後に2回の核分裂が連続して起こり, 染色体数が半減する。

体細胞分裂の進行, すなわち細胞周期の制御についてはこの20年で目覚ましい研究の進展があった。いっぽう減数分裂については, そのメカニズムが複雑なことや, 高等動植物では生殖細胞という一部の特殊な細胞しか減数分裂を行わないことなどから, 理解が遅れてきた。

われわれのグループは減数分裂を行うもっとも単純な生物の一つの分裂酵母に着目し, 体細胞分裂で増殖している細胞が減数分裂を開始する引き金となる分子機構を研究してきた。一般的に細胞が分化する際には, 新しい遺伝子発現プログラムを立ち上げるために遺伝子の転

写調節が大事な役割を果たす。減数分裂も例外ではなく, 分裂酵母では減数分裂に入ると数百にも上る遺伝子が新たに転写されたり, 転写レベルが上昇したりする。今回われわれは, そのような転写の制御に加えて, 減数分裂特異的に機能を発揮する主要な遺伝子の mRNA は特別な領域 (DSR) をもち, それらが体細胞分裂の際にいくらか細胞内で転写されたとしても, DSR を識別する監視・除去システムによって速やかに細胞から除かれるという制御があることを発見した。このシステムでは Mmi1 (新しいクラスの RNA 結合タンパク質) が DSR を認識し, RNA を分解するエキソソームを活性化させていると考えられる。体細胞分裂で増殖している際にこの監視・除去システムが働かないと, 細胞内には不要な減数分裂用 mRNA が蓄積してきて, 正常な増殖を阻害してしまうことも分かった。

いっぽう, 減数分裂を開始する際にはこの監視・除去システムは不必要, あるいはかえって邪魔となると考えられる。われわれは以前に, 分裂酵母の減数分裂

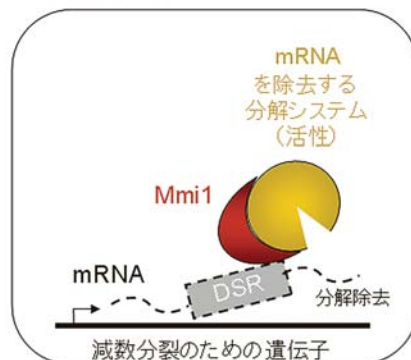
開始制御因子 Mei2 を同定し, Mei2 が RNA 結合タンパク質であること, 脱リン酸化型の Mei2 が細胞内に出現すると細胞はそれまでの体細胞分裂を止めて減数分裂を開始してしまうことなどを明らかにしていたが, いかにして Mei2 がそのように絶対的な減数分裂誘導能力を発揮するのかは謎であった。今回, Mei2 は Mmi1 を核内の一点に引きつけてその機能を抑え込み, 上記の監視・除去システムの働きをオフにすることで, 減数分裂用の mRNA を分解から守り, それらの機能発現を可能にしていることが分かった。

Mmi1 は高等生物にも保存された RNA 結合タンパク質であるので, 分裂酵母で明らかになった mRNA 除去機構が生物界一般に広く保存されているか否かを今後, 検討していきたい。今回の発見は, 解析の難しい高等動植物の減数分裂制御機構の解明に対し, 重要な切り口を提供すると考えられる。

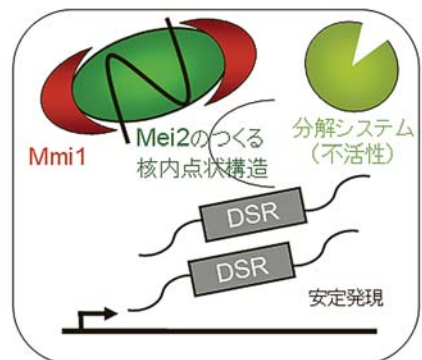
本研究は, Y. Harigaya et al., Nature, 442, 45 - 50, 2006 に掲載されている。

(2006年7月6日プレスリリース)

**有糸分裂で増殖している時**  
(DSRを認識したMmi1が分解システムを活性化)



**減数分裂を開始する時**  
(Mei2がMmi1を捕らえ, DSRに結合できないようにする)



■ 図: 今回の発見の模式図

# 新規植物ペプチドホルモンの発見

福田 裕穂 (生物科学専攻 教授), 澤 進一郎 (生物科学専攻 助手)

多細胞生物は細胞間で対話しながら多様な細胞からなる組織や器官を作り上げていく。動物の細胞間の対話は細胞同士の間で細胞接着により行われることが多い。たとえば、今年の7月号で武田教授により報告されていたノッチ (受容体) とデルタ (リガンド) などが典型的な例である。いっぽう、植物は厚い細胞壁で2つの細胞の細胞膜が隔てられているため、接触による情報のやりとりができない。それでは植物の細胞はどのようなしくみで、情報のやりとりをしているのであろうか。私たちは、この対話の言語として、細胞壁内での移動の容易な12個のアミノ酸からなる26種類の小ペプチドが使われていることを見出した。

私たちは維管束組織の細胞が互いに対話しながら秩序だった組織を作り上げていく過程を、独自に開発したヒヤクニチソウ単細胞分化誘導系を用いて解析している。2年程前に、細胞外に分泌され、道管細胞の分化を促進するタンパク質を見つけ、これをザイロジェンと名付けた (本瀬ら, Nature, 2004)。この過程で、逆に分化を阻害する細胞外因子に気づき、そのような分子を、TDIF (Tracheary elements Differentiation Inhibitory Factor) と名付け、探索を行った。悪戦苦闘の末、理化学研究所の堂前直チームリーダーの協力のもとで、最終的に2個の水酸化されたプロリンを含む12個のアミノ酸からなる小ペプチドがTDIFの正体であることを見出した。TDIFは30 pMというきわめて低濃度で道管細胞の分化を阻害した。この原因遺伝子を単離したところ、シロイヌナズナのCLE41, CLE44に相当する遺伝子

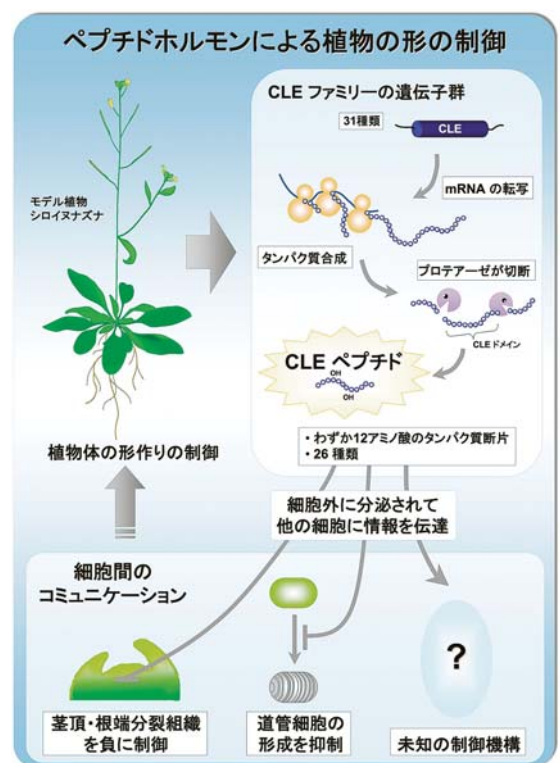
であることが分かった。植物中にはCLEと総称される、部分的によく似た30種以上の遺伝子が存在する。これらの遺伝子は100以上のアミノ酸からなるタンパク質をコードしているが、私たちの発見から、CLE41, CLE44タンパク質は、12個のアミノ酸として切り出され、さらに水酸化されることにより、活性ペプチドとなることが分かった (図)。

それでは、他のCLEタンパク質は同じような切り出しを受けて活性型ペプチドとなるのであろうか。このCLEグループには、茎頂において幹細胞の維持と分化のスイッチに働くCLAVATA3 (CLV3) 遺伝子が含まれている。しかし、CLV3の機能の実体は分かっていなかった。そこで、このCLV3のタンパク質レベルでの解析を、名古屋大学坂神洋次教授、近藤竜彦助手と共同で行った。その結果、CLV3も保存された2個のプロリンが水酸化された12個のアミノ酸からなる小ペプチドとして切り出され、機能することが明らかとなった。シロイヌナズナのゲノム上に存在する遺伝子をもとに、26種類の小ペプチドを、2個のヒドロキシプロリンを入れて化学合成し、その活性を調べた。すると、26種類は、道管分化を阻害するもの、茎頂の幹細胞維持を阻害するもの、根端の幹細胞維持を阻害するもの、機能未知のもの、植物細胞間

の対話に関して多様な働きをもつことが分かった (図)。このように、今回の私たちの発見により植物の細胞間の対話の言語 (リガンド) として、多様なCLE小ペプチドが使われていることが明らかになった。今後はCLE小ペプチドのそれぞれの受け手 (受容体) を明らかにすることで、植物の小ペプチドワールドがさらに広がりを見せるものと期待される。

本研究は、2編の論文として、Ito et al., Science 313, 842 - 845, 2006 と Kondo et al., Science 313, 845 - 848, 2006 に掲載されている。

(2006年8月11日プレスリリース)



■ 図: CLE ペプチドの生合成と機能