

哺乳類減数分裂における染色体の制御機構（動物）

研究期間：2000～2023年

研究背景・目的

研究背景

哺乳類を含む多くの生物は、減数分裂と受精（接合）を伴う有性生殖によって、子孫に遺伝的多様性を与える。減数分裂では、体細胞が行う分裂とは異なり、DNA複製後に2回連続して分裂が起こる。特に第一減数分裂では、染色体は特徴的な挙動を示す。すなわち、第一減数分裂前期では、相同染色体どうしがペアとなり、交叉を伴う組換えを行うことによって結合し、第一減数分裂後期では、相同染色体どうしが分離する。続く第二減数分裂では、体細胞分裂と同様に、姉妹染色分体が分離する。

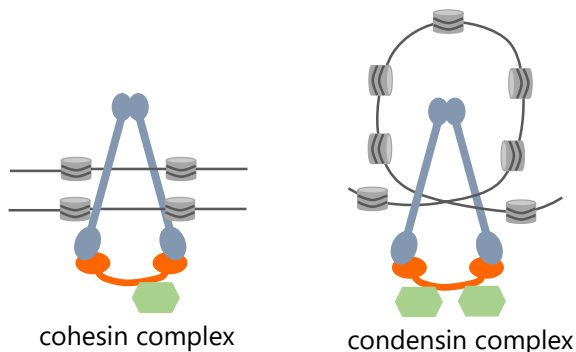
目的

減数分裂に特有な染色体の挙動は、どのような分子メカニズムによって生み出されるのか、哺乳類の生殖細胞において明らかにする。

実験概要

マウスの生殖細胞（精母細胞、卵母細胞）を材料に、分子生物学的手法、生化学的手法、免疫組織化学的手法、遺伝学的手法によって、染色体動態を制御するタンパク質複合体コヒーシンやコンデンシンを解析してきた。

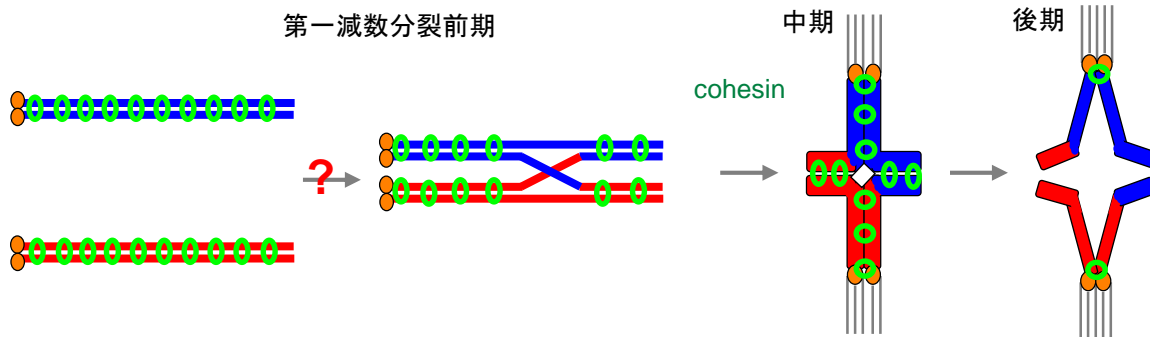
コヒーシンは姉妹染色分体の2本のDNA分子を抱え込むようにして染色体を接着し、コンデンシンは1本のDNA分子を束ねることによって染色体の凝縮に関与すると考えられている。コヒーシンには減数分裂特異的なもの、コンデンシンにはI型とII型が存在する。



結果と考察

減数分裂における相同染色体の分離の分子機構

減数分裂では、特異的コヒーシンサブユニットREC8が発現し、染色分体の接着部分に局在し、相同染色体が分離するときに、染色体腕部分から消失することが必要であることがわかった。また、REC8の消失はSeparaseによる分解によって起こるが、shugoshin (Sgo2) と呼ばれる別のタンパク質が、セントロメア部分のREC8を保護し、姉妹染色分体の分離が第一減数分裂で起こらないようにしていることが明らかとなった。また、減数分裂においても染色体の凝縮にはコンデンシンが関与するが、コンデンシンIIがメインに働き、コンデンシンIは補助的な役割を担うのみであることも明らかとなった。



今後の課題

減数分裂における染色体制御の残された最大の課題は、第一減数分裂前期において相同染色体がどのようにお互いを認識して結合を確立するのか、ということである。我々は上述のREC8の他にRAD21Lと呼ばれる減数分裂特異的サブユニットが第一減数分裂前期の間だけ染色体の制御に関わることも明らかにしているが、この両者が分子レベルでどのように機能するのかについてはよくわかっていない。減数分裂特異的に発現する2種類のコヒーシンを様々な角度から解析することによって、その謎を解き明かす手がかりが得られると考えている。

発表論文

1. Taniuchi Y, Hiraide K, Su R, Ijuin K, Wei XQ, Horii T, Hatada I, and Lee J. (2023). Analysis of absolute amount of two meiotic cohesin subunits, RAD21L and REC8, in mouse spermatocytes. *J Reprod Dev* 69:78-86.
2. Ron M, Miyauchi S, Lee J. (2017). Ectopic expression of meiotic cohesin RAD21L promotes adjacency of homologous chromosomes in somatic cells. *J. Reprod. Dev.* 63:227-234.
3. Ron M, Matsuda A, Hiraoka Y, Lee J. (2016). Meiotic cohesin subunits RAD21L and REC8 are positioned at distinct regions between lateral elements and transverse filaments in the synaptonemal complex of mouse spermatocytes. *J. Reprod. Dev.* 62:623-630.
4. Houlard M, Godwin J, Metson J, Lee J., Hirano T, Nasmyth K. (2015). Condensin confers the longitudinal rigidity of chromosomes. *Nat. Cell Biol.* 17:771-781.
5. Lee J., Ogushi S, Saitou M, Hirano T. (2011). Condensins I and II are essential for construction of bivalent chromosomes in mouse oocytes. *Mol. Biol. Cell* 22:3465-3477.
6. Lee J., Hirano T. (2011). RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis. *J. Cell Biol.* 192:273-276.
7. Lee J., Kitajima TS, Tanno Y, Yoshida K, Morita T, Miyano T, Miyake M, Watanabe Y. (2008). Unified mode of centromeric protection by shugoshin in mammalian oocytes and somatic cells. *Nat. Cell Biol.* 10:42-52.
8. Lee J., Okada K, Ogushi S, Miyano T, Miyake M, Yamashita M. (2006). Loss of Rec8 from chromosome arm and centromere region is required for homologous chromosome separation and sister chromatid separation, respectively, in mammalian meiosis. *Cell Cycle* 5:1448-1455.
9. Lee J., Iwai T, Yokota T, Yamashita M. (2003). Temporary and spatially selective loss of Rec8 protein from meiotic chromosomes during mammalian meiosis. *J. Cell Sci.* 116:2781-2790.

総説・著書

1. Lee J. (2020). Is age-related increase of chromosome segregation errors in mammalian oocytes caused by cohesin deterioration? *Reprod Med Biol* 19: 32-41.
2. Lee J. (2017). Chapter 15: The regulation and function of cohesin and condensin in mammalian oocytes and spermatocytes. In "Oocytes –Maternal information and functions" Malgorzata Kloc (Ed), Springer, Results and Problems in Cell Differentiation 63:355-372.
3. Lee J. (2013). Roles of cohesin and condensin in chromosome dynamics during mammalian meiosis. *J. Reprod. Dev.* 59:431-436.
4. 李智博, 平野達也. (2013). 第7章「コヒーシンとコンデンシン」, 『染色体と細胞核のダイナミクス DNAを操る細胞の仕組み』平岡泰・原口徳子編, 同人化学, Dojin Bioscience Series 11:95-114.

招待講演

1. Lee J. (2017). Meiotic cohesins during spermatogenesis. 4th World Congress of Reproductive Biology, Ginowan, Japan.
2. Lee J. (2012). Regulation of meiotic chromosome dynamics by cohesin, condensin, and shugoshin in mouse oocytes. EMBO Workshop "Cell Biology of Early Mouse Development", Cambridge, UK.