

配偶子に染色体転座を発生させる生殖細胞老化の本態 (安原 崇哲/京都大学)

背景

これまでの研究で、転写・核小体ストレスが染色体転座を誘導していることが判明した。生殖細胞では「老化」が頻繁に問題となり、実質的な変化として染色体異常が高頻度で見られるが、その間をつなぐメカニズムはよくわかっていない。卵母細胞の加齢性の変化と不分離に関する研究は多数あるが、生殖細胞でもう一つの大きな問題となる染色体転座との関連は研究されていない。精原細胞の加齢性変化について、国内外で報告されている遺伝子発現やlncRNA発現、エピジェネティクス変化は、重要な手掛かりとなるが、加齢性に生じる生殖細胞の質的な変化と、高頻度で観察されるゲノム異常の関連を決定的に説明するものではない。

目的方法

当研究では、①生殖細胞モデルにおける転写・核小体ストレスに対する応答の解明、②加齢マウスにおける遺伝子発現、エピジェネティクスの変化を通じた、様々な細胞ストレスの増加に着目して解析する。さらに、③加齢による転写・核小体ストレスに対する忍容性の変化を解明し、④ストレスに対する忍容性の変化が染色体転座をきたすメカニズムを明らかにする。

基礎的到達

若年・老齢マウスの遺伝子発現やエピジェネティクスの変化が、生殖細胞の染色体転座という不可逆的な変化をもたらす機序、つまり、以前は漠然と「老化」と呼ばれてきた生命現象の背後にある具体的なメカニズムと、不可逆的なゲノム異常を発生させる原因を突き止めることで、生殖細胞における「老化」の本態に迫る。がんで頻繁に見られる染色体転座にも、アクロセントリック染色体が関与するものが多数ある。従って、当研究で明らかにする生殖細胞における染色体転座の発生機構は、容易に体細胞でのメカニズムへと展開することができる。それにより、配偶子における染色体異常発生のみならず、がんなどの様々な染色体転座を原因とする疾患の統合的理解と、治療戦略を開発するうえで必要な知見をもたらす。



医療への展開

近年の晩婚化の進行による高齢での不妊や、若年での抗がん剤使用による一時的、永続的な不妊が問題となっている。加齢による不妊、染色体異常症のリスクは顕著に増大することから、それらの背後にある生命現象の解明は社会的にも重要な課題であり、これらの問題に対する介入法を開発するための基盤となる知見が得られると期待される。