

研究課題名 生殖系列が加齢を免れるメカニズムの研究

研究者氏名 渡瀬 成治（熊本大学 発生医学研究所 生殖発生分野 助教）



研究の概要

体細胞は一定の分裂回数に達すると老化し、個体の寿命と共にその役割を終える。その一方で、卵や精子を作ることに特化した生殖細胞は次世代に遺伝情報を伝える役割を持つため、生殖細胞の系列は世代を超えて生き続ける。したがって、生殖系列は何かの方法で加齢を免れ、若返りを行なっていると考えられる。申請者はショウジョウバエの雄性生殖系列をモデルにこれまで研究を進め、ゲノム上で最も不安定な領域の一つであるリボソームDNA (rDNA) のコピー数維持機構が「生殖系列の不死性」を支える重要なメカニズムの一端であることを明らかにした(図1)。また、本機構で鍵となる重要な因子Indraを世界に先駆けて発見した(図2)。本研究ではAndraを出発点として、①ショウジョウバエ生殖系列におけるrDNAコピー数維持機構の全体像を明らかにし、②マウスの生殖系列においても本機構が保存されているかを検討する。また、③マウスES細胞をモデルに、生殖系列以外でも分裂寿命が長い細胞においてrDNAコピー数維持機構が機能しているかの検討を行う。これらの研究を通して、rDNAコピー数維持機構が、多細胞生物における細胞レベルの「不死性」獲得のための普遍的なメカニズムであることを明らかにする。

提案研究終了時の達成目標

rDNAコピー数維持機構が多細胞生物における細胞レベルの「不死性」獲得のための普遍的なメカニズムであることを明らかにし、体細胞老化の遅延・抑制やがん細胞の不死化抑制へむけた方法確立の手がかりを提供する。

提案研究の独創性、新規性・優位性

これまでrDNAコピー数維持機構の分子メカニズムの解析は、主に単細胞生物である出芽酵母を用いて精力的に行われてきた。rDNAの反復配列構造は酵母からヒトまで保存されていることから、多細胞生物においても酵母と共通の因子やメカニズムがrDNAコピー数維持機構に関わっていると予想される。その一方で、申請者のこれまでの予備実験結果から、多細胞生物では酵母から保存されたメカニズムに加えて、進化の過程で新たに獲得した因子やメカニズムによる制御も存在していることが明らかになりつつある。したがって、今後ヒトにおける本機構を利用した体細胞の老化遅延や抑制の方法確立を見据えた場合、先駆的な酵母における知見だけでなく、多細胞生物をモデルとしたrDNAコピー数維持機構の理解を目指した研究の必要性がある。

本研究は、ショウジョウバエとマウスの生殖系列をモデルに、多細胞生物におけるrDNAコピー数維持に必要な因子の網羅的な同定を行い、本機構の全体像の理解を行うことを目的としている点で新規性が非常に高いと言える。また、ショウジョウバエとマウスの生殖系列を同時に解析、比較を行うことで、rDNAコピー数維持機構の普遍性についても検証を行う点も新規性に富んでいる。さらに、研究代表者は、ショウジョウバエの生殖系列において、rDNAコピー数維持機構で鍵となる重要因子Indraを世界に先駆けて同定しているため、Indraを出発点として本研究を推進していくことが可能な点に世界的な競争力の観点からも優位性があり、独創性もあると確信している。

提案研究の挑戦性

一般的に、細胞老化と共に染色体末端のテロメアの長さが短縮することがよく知られている。しかし、たとえばマウスとヒトを比べると、約2年半ほどしか生きないマウスのテロメアの方がヒトよりも約10倍長いことが知られている。すなわち、テロメアの長さや寿命の長さは必ずしも相関しているとは言えない。本研究により、rDNAコピー数の方が、テロメアに比べて寿命とより相関していることが明らかとなれば、今後の老化研究分野においてパラダイムシフトが起きると期待される。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さきがけ研究成果の将来展開

本研究を通して、rDNAコピー数維持機構が「生殖系列の不死性」獲得のための普遍的なメカニズムである可能性が強く示唆されれば、今後、体性幹細胞やがん幹細胞においても本機構がアクティブに機能することで長い分裂寿命が保障されているのか検証を行いたい。これらの研究を行うことで、rDNAコピー数維持機構が細胞レベルの普遍的な「不死化」獲得メカニズムであることを確立したい。

(2) さきがけ研究成果と社会との将来の接点

rDNAコピー数維持機構を人為的に操作することによる、体細胞の老化抑制・遅延及びがん細胞の不死化抑制のための方法確立が期待される。

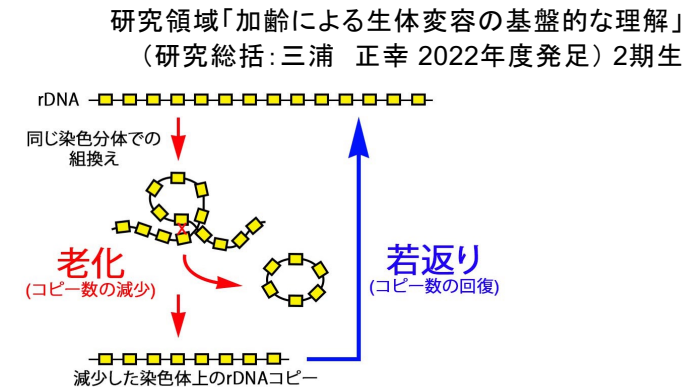


図1 精子幹細胞におけるrDNAコピー数のダイナミクス

ショウジョウバエの雄性生殖細胞では、加齢に伴いrDNAコピー数が減少する。その一方で、精子幹細胞にはrDNAコピー数を回復するメカニズムが存在している。そのため、生殖細胞の系列は、世代を超えてrDNAコピー数を維持することができる。rDNAコピー数維持機構によって、生殖系列は加齢を免れ「不死性」を獲得していると考えられる。



図2 精子幹細胞におけるrDNAコピー数回復のメカニズムと関与因子

精子幹細胞においてrDNAコピー数の減少が起きると、rDNA領域の姉妹染色分体間で不均等な姉妹染色分体交換が起きる。その結果、片方の染色分体ではrDNAコピー数の増加が起きる (winner strand)、逆にもう片方の染色分体ではコピー数の減少が起きる (loser strand)。重要なことに、精子幹細胞の非対称分裂時に、winner strandは優先的に精子幹細胞へと受け継がれる。ショウジョウバエの雄性生殖系列では、Indraを含め4つの因子の関与がこれまでに報告されている。生殖系列におけるrDNAコピー数維持機構の全体像の理解には網羅的な関与因子の同定が必要である。