

## 減数分裂の進行には Tdrd3 タンパク質が必須！

～不妊の原因解明や新たな生殖医療の開発に期待～

### ポイント

- ・哺乳類の卵母細胞において、減数分裂の第二分裂の進行に必須のタンパク質を発見。
- ・必須のタンパク質 Tdrd3 は、卵母細胞が持つ不活性な mRNA を第一分裂終了時に初めて活性化。
- ・動物が半数体の卵を形成し、子孫を残すためのメカニズムの解明に期待。

### 概要

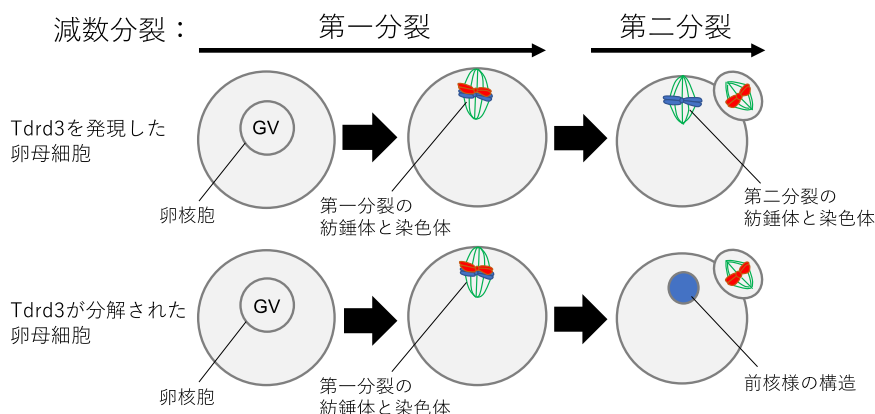
北海道大学大学院理学研究院の小谷友也准教授らの研究グループは、卵母細胞\*<sup>1</sup>において、減数分裂\*<sup>2</sup>の進行に必須のタンパク質を発見し、半数体の卵を形成させる新規の分子機構を明らかにしました。

有性生殖を行うすべての動物において、卵母細胞が減数分裂を進行し染色体の数を半減させることは子孫を残すために必要な現象です。この過程がどのように進行していくかは古くから観察されてきましたが、どのような仕組みで進行するかは多くがわかっていません。

本研究では、減数分裂の第一分裂が終了したのちに第二分裂を進行させる新たな仕組みを見出しました。初めに、マウス卵母細胞に Tdrd3 と呼ばれるタンパク質が発現していること、このタンパク質は Emi2 タンパク質をコードする mRNA に直接結合することを明らかにしました。Tdrd3 を人工的に分解すると減数第一分裂は正常に進むものの卵母細胞は第二分裂に入ることができず、前核様の構造を形成しました。Tdrd3 は第一分裂終了時に *Emi2* mRNA の翻訳を活性化し、合成された Emi2 タンパク質は第二分裂を正常に進行させると結論されました。*Emi2* mRNA の翻訳を阻害すると、卵母細胞は第二分裂に入れられないだけでなく単為発生の反応を始めます。反対に Emi2 タンパク質を第一分裂で合成すると減数分裂は第一分裂で止まってしまいます。Tdrd3 は、*Emi2* mRNA を正しいタイミング（第一分裂終了時）に活性化（翻訳）するために働くと考えられます。

本研究の成果は、動物が半数体の卵を形成し、子孫を残すメカニズムの解明に貢献するとともに、不妊の原因解明や新たな生殖医療の開発へ発展することが期待されます。

なお、本研究成果は、2021年6月12日（土）公開の Current Research in Cell Biology 誌に掲載されました。



Tdrd3 が分解された卵母細胞は、減数第二分裂に入らずに前核様の構造を形成する（下）

## 【背景】

有性生殖を行う動物の生殖細胞は、減数分裂を進行させることで体細胞の半分の染色体を持つ細胞となります。半数の染色体を持つ卵と精子は、受精によって体細胞と同じ染色体数にもどります。減数分裂によって染色体が半数となる現象は、顕微鏡などを用いて古くからよく観察されてきましたが、どのような仕組みでこの現象が進行するかは多くが未だに不明です。

減数分裂では体細胞分裂と異なり、初めの分裂（第一分裂）が終了したのちに DNA を複製せずに次の分裂（第二分裂）を開始します。この現象は、半数体の生殖細胞を生み出すために重要な過程です。この過程の進行に関わる因子は今までに数種類が知られおり、Emi2 タンパク質はその中の一つです。マウスやアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた研究から、Emi2 タンパク質は第一分裂の終了時に量が増え始めること、減数第二分裂の進行に必要であることがわかっていました。しかし、卵母細胞内でどのようにタンパク質の量が調整されているかは不明でした。

## 【研究手法・成果】

小谷准教授らの研究グループはマウスの卵母細胞を研究材料に、Emi2 タンパク質の量がどのように調節されているのかを解析しました。卵巣から卵母細胞を取り出し減数分裂の各ステージでタンパク質の量を測定、Emi2 mRNA の状態を生化学的・細胞生物学的に解析しました。さらに、モルフォリン・オリゴヌクレオチドによる翻訳阻害、合成 mRNA による強制発現実験を実施しました。その結果、卵母細胞に蓄えられている不活性（翻訳抑制）状態の Emi2 mRNA が第一分裂終了時に活性化（翻訳開始）することで Emi2 タンパク質の量が調整されていることを明らかにしました。

次に、Emi2 mRNA がどのようにして第一分裂終了時に活性化するのかを明らかにするため、この mRNA に結合するタンパク質を網羅的に解析しました。コントロールとして、第一分裂の初期に活性化する cyclin B1 mRNA に結合するタンパク質を解析しました。試験管で合成した Emi2 あるいは cyclin B1 の RNA を卵巣の抽出液と反応させ、RNA を回収したのちに結合したタンパク質を質量分析法で同定しました。その結果、Emi2 の RNA のみに結合したタンパク質を約 70 種類同定しました。Tdrd3 タンパク質は Emi2 の RNA のみに結合したタンパク質の一つとして同定されました。

試験管内の反応で、Tdrd3 タンパク質は Emi2 mRNA に直接結合することがわかりました。免疫染色の結果、マウス卵母細胞で Tdrd3 は細胞質全体に分布することが明らかとなりました（図 1）。Emi2 mRNA は顆粒状の構造をとり細胞質全体に分布しており、これらは Tdrd3 と共局在しました（図 2）。Trim-Away タンパク質分解システム\*3 と呼ばれる手法で Tdrd3 タンパク質を分解した卵母細胞は、減数第一分裂を正常に進行しましたが、第二分裂に入ることができず前核様の構造を形成しました（図 3）。これらの卵母細胞では Emi2 タンパク質の量が減少していました。さらに、試験管で合成した mRNA を微量注入することで Emi2 タンパク質を発現させると、卵母細胞は正常に第二分裂を進行しました（図 3）。

以上の結果から、Tdrd3 タンパク質は卵母細胞に存在する不活性な（翻訳を抑制された）Emi2 mRNA に結合し、第一分裂の終了時に Emi2 mRNA を活性化（翻訳開始）することで第二分裂の進行を制御すると考えられました。

## 【今後への期待】

本研究は、卵母細胞に蓄えられた不活性な mRNA が適切なタイミングで活性化（翻訳）されることが減数第二分裂の進行に重要であることを示したもので、動物の卵がどのように形成され子孫を残すことができるようになるのかを知る上で重要な知見となります。今後は、減数分裂の進行に重要な新

たな因子の同定やメカニズムの解明につながることを期待されます。また、卵の形成異常による不妊の原因解明と新たな生殖医療の開発につながることも期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、慶應義塾大学の山本雄広講師，チェコ共和国動物生理遺伝学研究所のスサー・アンドレイ博士との共同研究で，日本学術振興会科学研究費助成事業（16K07242, 21H02398, JP86015220, JP16H06280），北海道大学ニコン・イメージングセンターの支援のもと実施されました。

### 論文情報

論文名	Tdrd3 regulates the progression of meiosis II through translational control of <i>Emi2</i> mRNA in mouse oocytes (マウス卵母細胞において Tdrd3 は <i>Emi2</i> mRNA の翻訳調節を介し減数第二分裂の進行を制御する)
著者名	武井夏海 <sup>1</sup> ，佐藤圭祐 <sup>1</sup> ，高田裕貴 <sup>1</sup> ，Iyyappan Rajan <sup>2</sup> ，Susor Andrej <sup>2</sup> ，山本雄広 <sup>3</sup> ，小谷友也 <sup>1,4</sup> （ <sup>1</sup> 北海道大学大学院生命科学院， <sup>2</sup> Institute of Animal Physiology and Genetics， <sup>3</sup> 慶應義塾大学医学部， <sup>4</sup> 北海道大学大学院理学研究院）
雑誌名	Current Research in Cell Biology (細胞生物学の専門誌)
DOI	10.1016/j.crcbio.2021.100009
公表日	2021年6月12日(土)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 准教授 小谷友也（こたにともや）

T E L 011-706-4455 F A X 011-706-4455 メール [tkotani@sci.hokudai.ac.jp](mailto:tkotani@sci.hokudai.ac.jp)

U R L [rep-dev.s2.weblife.me/index.html](http://rep-dev.s2.weblife.me/index.html)

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール [jp-press@general.hokudai.ac.jp](mailto:jp-press@general.hokudai.ac.jp)

### 【参考図】

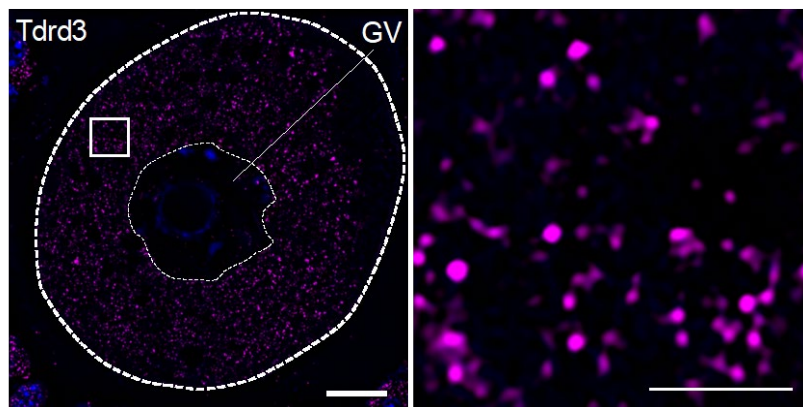


図 1. (左) マウス卵母細胞において，Tdrd3 タンパク質は細胞質全体に分布。(右) 左の四角で囲まれた領域を拡大した写真。Tdrd3 は粒子状に見えます。スケールバーは 10 μm (左)，2 μm (右) を示す。

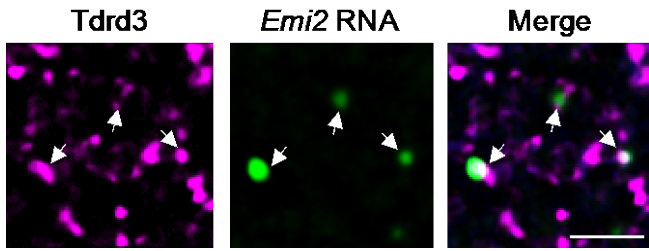


図 2. Tdrd3 タンパク質は *Emi2* mRNA が形成する顆粒構造と共局在。矢印は共局在部位を示す。スケールバーは 2  $\mu\text{m}$  を示す。

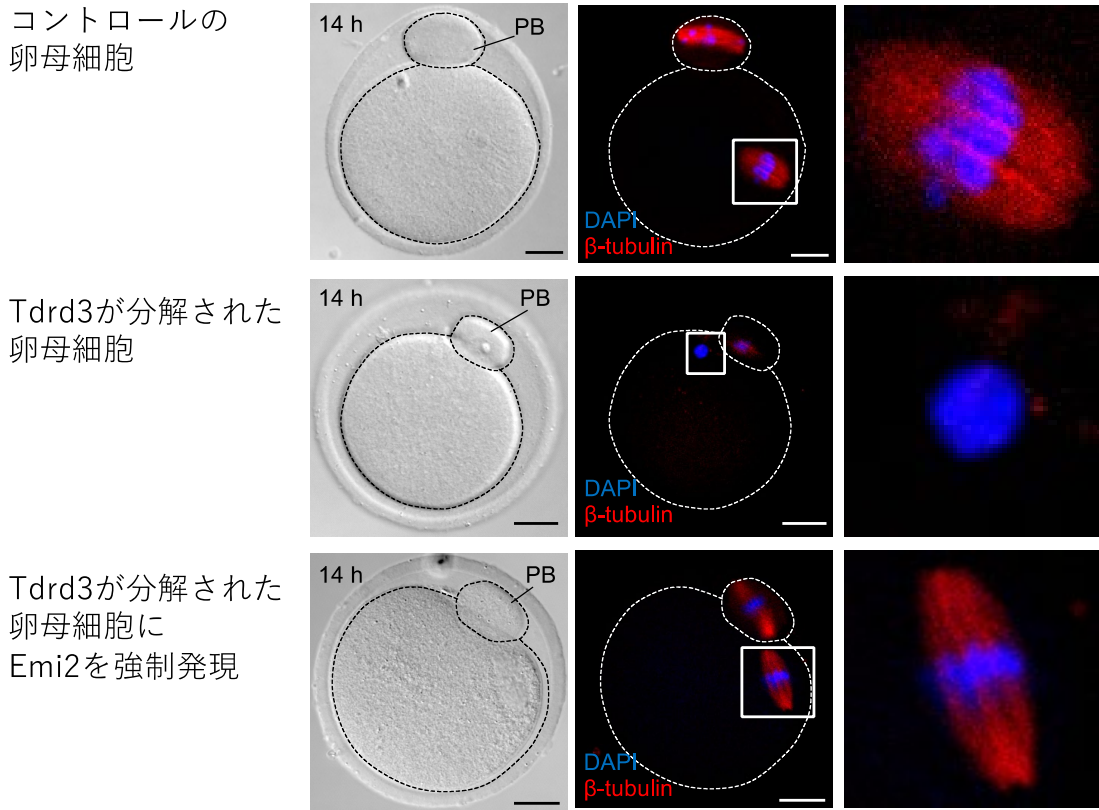


図 3. 正常な卵母細胞は減数分裂を開始して 14 時間後に第二分裂の紡錘体（赤）を形成（上段）。紡錘体の赤道面に染色体（青）が並ぶ。Tdrd3 タンパク質を分解した卵母細胞は、第一分裂を終了後に前核様の構造を形成（中段）。Tdrd3 を分解した卵母細胞でも、Emi2 タンパク質を発現させると第二分裂の紡錘体を形成（下段）。スケールバーは 10  $\mu\text{m}$  を示す。

**【用語解説】**

- \*1 卵母細胞 … 卵巣の中で成長し、卵となる細胞。減数分裂を第一分裂前期で停止している。
- \*2 減数分裂 … 2 回の連続した有糸分裂からなり、その結果、染色体数が半減する核分裂。
- \*3 Trim-Away タンパク質分解システム … 標的のタンパク質に対する特異的抗体を細胞に導入し、TRIM21 の発現で抗体と標的タンパク質の複合体を分解させる実験手法。