



(添付資料)

■研究の背景

女性の妊娠する力（妊孕性）は加齢とともに低下する傾向にあります。その大きな原因の一つが、卵子の染色体数が異常になる「異数性」^{注5)}です。異数性は、不妊や流産だけでなく、ダウン症候群などの染色体疾患の原因にもなります。私たちの体の細胞は通常の細胞分裂で増えますが、卵子や精子は「減数分裂」という特別な細胞分裂によって作られます。このとき、染色体を正しく半分ずつ分けることがとても重要です。しかし、卵子は精子とは大きく異なる運命をたどります。精子は思春期以降、生涯にわたって新しく作られ続けます。一方、卵子は母親のおなかの中にいる胎児の時期に作られ、その後は減数分裂を途中で止めたまま長い休眠状態（ディクチエート期^{注6)}）に入ります。この休眠期間がマウスでは数か月、ヒトでは30～40年以上に及ぶこともあり、排卵のときに初めて減数分裂を再開します。

この長い休眠期間の間も、卵子は染色体を正しい状態に保ち続けなければなりません。そのために重要なのが、REC8 コヒーシンです。REC8 コヒーシンは染色体をつなぎ止める「接着剤」のような役割を担っていますが、休眠中に新しく補充されることはありません。つまり、胎児期に作られた REC8 コヒーシンを何十年もの間、使い続ける必要があります。

加齢とともに REC8 コヒーシンが減少すると、染色体をつなぎ止める力が弱くなり、染色体が正しく分配されなくなります。その結果、卵子の異数性が増え、不妊や流産、染色体疾患のリスクが高まります。しかし、これらの「長寿命タンパク質」である REC8 コヒーシンが、どのように何十年も機能を保っているのか、その仕組みはほとんど分かっていませんでした。

■研究の成果

研究チームは、長期間休眠する卵母細胞だけで働く染色体保護因子が存在すると考え、その探索を行いました。まず、雌マウス胎児期卵母細胞と雄マウスの生殖細胞の一細胞 RNA シークエンスデータを比較し、さらに減数分裂開始が遅れる STRA8 変異マウスのデータを組み合わせることで、卵母細胞が長期休眠へ移行する時期に特異的に働く遺伝子を探索しました。その結果、これまで機能が分かっていなかった遺伝子を発見しました。この遺伝子は胎児期後半の卵母細胞で強く発現し、雄の生殖細胞や体のほかの組織ではほとんど発現していませんでした。研究チームは、このタンパク質が卵母細胞の染色体上に存在することから、OMC1 (Oocyte Meiotic Chromosome protein 1) と命名しました。

詳しく調べたところ、OMC1 は REC8 コヒーシンと重なるように染色体上に局在し、休眠中の卵母細胞だけでなく、減数分裂が再開した後の卵子でも染色体上に存在していました。OMC1 を欠損させたマウスでは、胎児期の卵子形成にはほとんど異常はありませんでした。しかし、出生後に卵母細胞が長期休眠へ入ると、染色体上の REC8 コヒーシンが通常より早

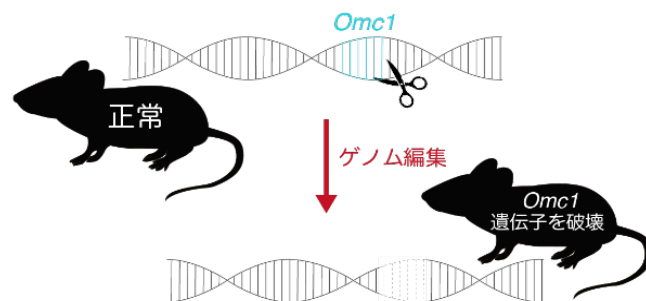


図3：OMC1 欠損による染色体接着の低下と早期分離

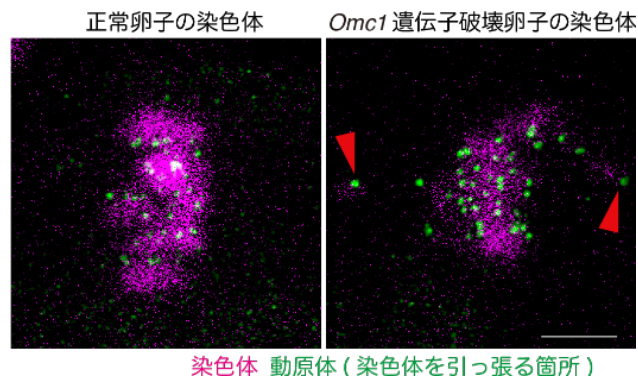


図4：正常卵子と OMC1 欠損卵子の染色体比較

く減少しました。このことから、OMC1 は REC8 コヒーシンを新しくつくるのではなく、染色体上につなぎ止めて守る働きをしていることが分かりました。

さらに、成熟した OMC1 欠損卵子では、染色体上の REC8 コヒーシ量が減少し、染色体同士の接着が弱くなっていました。その結果、若いマウスであっても卵子で染色体が予定より早く分離する異常が起きました。この異常は、加齢した卵子でみられる代表的な染色体異常とよく似た現象です。

一方、OMC1 を欠損した卵子に OMC1 mRNA を導入すると、染色体上の REC8 コヒーシ量が回復し、染色体分配異常も大きく改善しました。逆に、正常な卵子から OMC1 だけを急速に取り除くと染色体分配異常が増加し、再び OMC1 を導入すると異常は改善しました。これらの結果から、OMC1 は長期間の休眠中だけでなく、減数分裂が再開した後も REC8 コヒーシを守る重要な役割を担っていることが明らかになりました。

さらに、ヒトにも OMC1 と同じ役割をもった遺伝子があります。OMC1 に相当する CCDC201 には、早期閉経の病気と関連する遺伝子変異が報告されています。この変異に相当するマウスの OMC1 では染色体に結合できず、染色体異常を改善することもできませんでした。また、OMC1 欠損マウスでは加齢とともに産仔数も減少しました。これらの結果は、ヒトでも CCDC201 の機能低下が生殖寿命の短縮に関わる可能性を示しています。

■今後の展望

本研究により、OMC1 は卵子特異的に REC8 コヒーシンの消耗に対抗し、胎児期から成体期まで染色体接着を維持する保護因子であることが示されました。OMC1 を失うと、若い卵子でも加齢卵子に似た染色体接着低下と分配異常が起こります。したがって OMC1 は、加齢そのものを止める因子というより、卵子の「染色体寿命」を延ばす維持因子と位置づけられます。

今後は、OMC1 が REC8 コヒーシと直接相互作用するのか、既知のコヒーシン制御経路を介して働くのか、また休眠中に OMC1 自身がどのように維持されるのかを解明する必要があります。さらに、ヒト卵子における OMC1/CCDC201 の機能や、卵子老化・早期閉経の個人差との関連を検証することが重要です。成体卵子への OMC1 導入は接着異常を部分的に抑制しましたが、すでに失われた REC8 コヒーシを再構築するものではありません。将来的な生殖医療への応用が期待されますが、有効性と安全性の慎重な検討が必要です。

■用語解説

注 5) 異数性：細胞が正常とは異なる本数の染色体をもつ状態。卵子の異数性は不妊、流産、染色体疾患の原因となる。

注 6) ディクチエート期：卵母細胞が減数第一分裂前期の途中で長期間休眠する時期。ヒトでは数十年間続く場合がある。