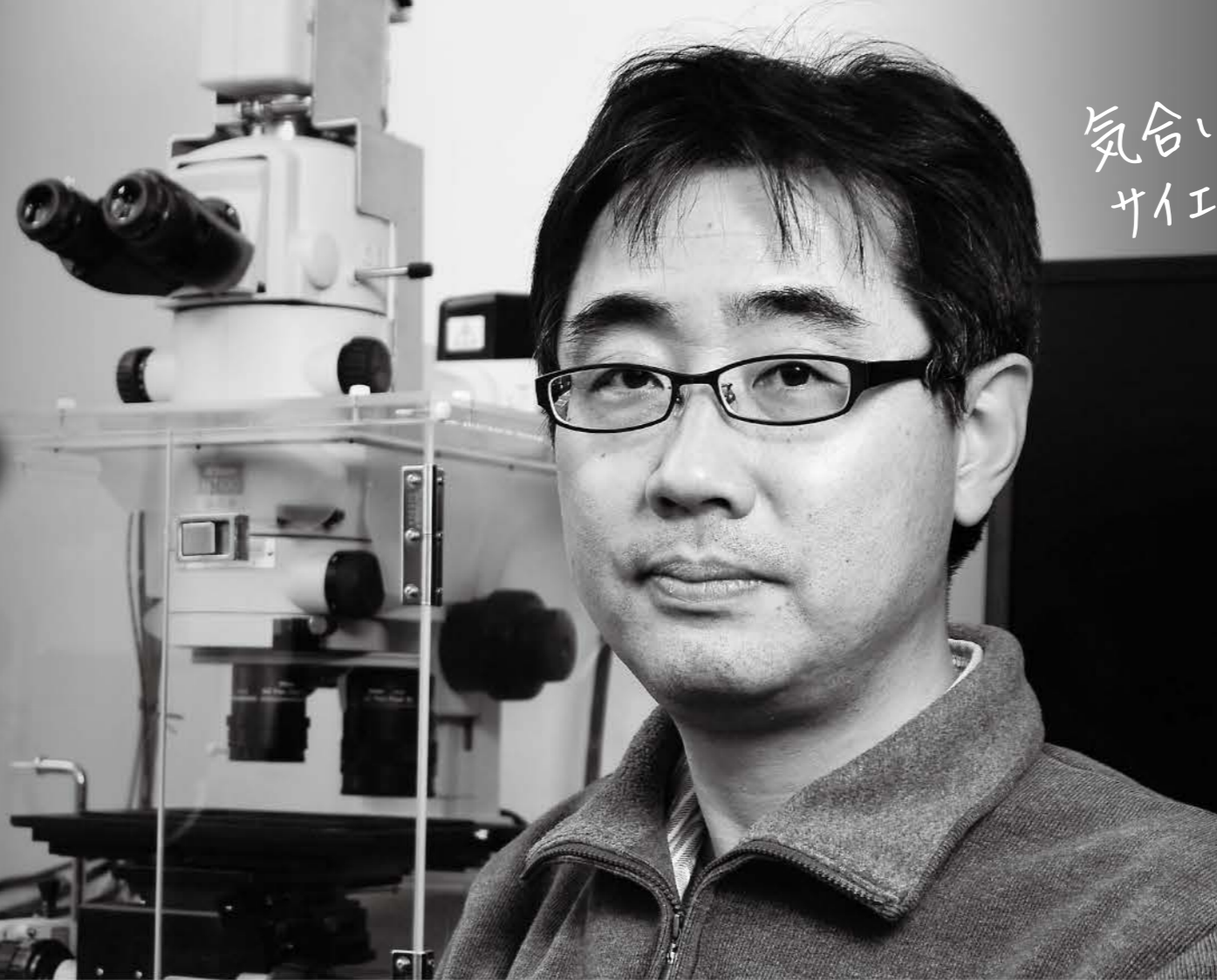


次世代をつくるステップ 減数分裂 生殖細胞に特異な現象の 真理を追究

減数分裂は、生殖細胞にだけの特異な現象。
半減した染色体を持つ卵と精子が受精して
親とは違う特性を持つ次世代が生まれます。
生物の多様性を生み出す重要な減数分裂の
仕組み解明に挑み続けるのが石黒啓一郎教授です。



気合いと根性と頭を以て
サイエンスに向き合います。

教授
石黒啓一郎 いしぐろ けいいちろう
ishiguro@kumamoto-u.ac.jp

Profile
大阪府和泉市出身。1995年 東京大学理学部生物化学科卒業。
2000年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了、博士(理学)。
2000年- Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical
School日本学術振興会海外特別研究員。2005年- 東京大学分子
細胞生物学研究所 日本学術振興会特別研究員を経て助教。
2014年- 慶應義塾大学医学部システム医学講座 特任講師。
2016年-2020年 独立准教授。
2021年 教授。

- References
- Fujiwara Y. et al. : Meiotic cohesins mediate initial loading of HORMAD1 to the chromosomes and coordinate SC formation during meiotic prophase. *PLoS Genetics* 16(9), e1009048. (2020)
 - Tanno N. et al. : Phosphorylation of the Anaphase Promoting Complex activator FZR1/ CDH1 is required for Meiosis II entry in mouse male germ cell. *Scientific Reports* 10, 10094 (2020)
 - Takemoto K. et al. : Meiosis-specific C19orf57/4930432K21Rik/BRME1 modulates localization of RAD51 and DMC1 to DSBs in mouse meiotic recombination. *Cell Reports* 31, 107686 (2020)
 - Ishiguro K. et al. : MEIOSIN directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells. *Dev. Cell* 52(4), 429-445(2020)
 - Ishiguro K. : The cohesin complex in mammalian meiosis. *Genes to Cells* 24(1) 6-30 (2019)
 - Kim J. #, Ishiguro K. # et al. : Mekin is a conserved regulator of meiosis-I-specific kinetochore function. *Nature* 517, 466-471 (2015) (#=equally contributed)
 - Ishiguro K. et al. : Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. *Genes Dev.* 28, 594-607 (2014)
 - Shibuya H. et al. : The TRF1-binding protein TERB1 promotes chromosome movement and telomere rigidity in meiosis. *Nat Cell Biol.* 16, 145-156 (2014)
 - Ishiguro K. et al. : A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO Rep.* 12, 267-275 (2011)

高等生物を使った減数分裂の解明 ヒトの疾患にも結び付けたい

細胞が分裂する時、分裂した娘細胞には基本的に親細胞と同じ46本の染色体が存在します。この体細胞分裂に対し、卵や精子のもとになる生殖細胞には染色体が半減する減数分裂という仕組みが存在します。23本の染色体を持つ卵と精子が受精することで染色体は46本になります。「次世代に伝えるための重要なステップなので、減数分裂は正確に行われる必要がある。その分子メカニズムを明らかにすることが研究テーマです」。減数分裂をテーマにするラボは少なく、また、酵母などシンプルなものを使っている場合が多いと石黒啓一郎教授。「減数分裂の異常がダウン症などの先天性疾患の原因になるんです。私たちは研究をヒトの疾患の解明にもつなげたいので、高等動物であるマウスの生殖細胞を使っています。そこが、私たちの研究のユニークなところですね」と話してくれました。

世界初の発見 コヒーシン分子とセントロメア因子

発生研着任以前からこの研究を続ける石黒教授。「ここ7、8年でわかった減数分裂に重要な因子の一つが、二価染色体の形成に重要な役割を果たしているコヒーシン分子です。父方と母方由来の染色体各1本ずつが合体したものが二価染色体で、減数分裂をする生殖細胞内でだけ形

成されます。「二価染色体の中では遺伝子の組み換えが行われます。これは、次世代に父方と母方両方の要素を持たせるための重要な過程。DNAの配列を交換しあうことで、父も母も元気なのに病気の子どもが生まれるというリスクも負いますが、同じ動物でも熱に強い、乾燥に強いなど、危機的状況で種が一気に減んでしまわないための多様性を生むための大切な仕組みです」。そんな二価染色体の形成に欠かせないのがコヒーシン分子。1種類はすでに酵母などの研究でわかっていましたが、高等動物にコヒーシンが2種類あることを石黒教授らが突き止めた。

そして、もう一つの発見がセントロメア因子です。これを破壊した遺伝子改変マウスを解析したところ、生殖細胞なのに減数分裂をせず体細胞分裂をすることが判明。さらに、セントロメア因子の破壊によって、均等に分離されるはずの染色体がバラバラに分配されることがわかりました。「これがダウン症の原因になります。また、流産となった胎児の染色体検査でもこのパターンがあることがわかっています」。このような解析はこれまで高等動物で行われたことがなく、科学雑誌ネイチャーで大きく取り上げられました。

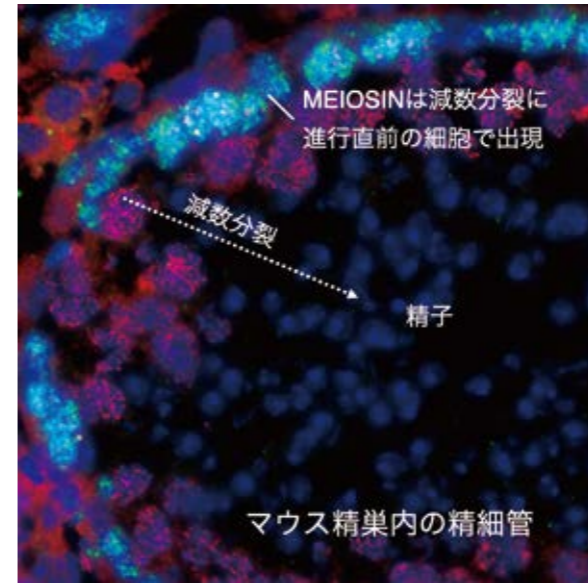
実験で成果を出す分野だからこそ 幅広くチャンスがある発生学

もともと石黒教授は、体細胞分裂をテーマに研究をしていました。しかしある時、減数分裂に

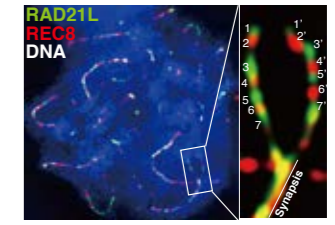
関する文献があまりなく、教科書にも古い記述しかないことに思い至ります。「減数分裂研究は未開拓の分野だと気づきました。私にも教科書に残せるものが発見できるかもしれないと思ったことが、減数分裂に取り組むきっかけです」。未開拓の分野には、不利なこともあります。資料や根拠がないため、「生殖細胞の成長のステージも、細かい区別をすることが難しい。染色体に色をつけるための道具である抗体も、普通は購入することができるんですが、生殖細胞で使うものは売られていなくて自分でつくるしかなかった。動物に免疫させて抗体を取るために血液を採取する単純労働の繰り返し。4年間くらいは論文も出せず、周囲からは「何をしているんだ」と冷やかな目で見られたこともありましたが」と苦笑いしつつ当時を振り返ります。

しかし、そんな時間を過ごした石黒教授だからこそ、「発生学や生物学は、実験で結果を出す分野。だから、諦めずにコツコツと繰り返していると、結果が出せる可能性が高まります。地道にやれば誰にでもチャンスがある学問です。もちろんそこには、知りたいという探究心と、真理を解き明かす作業が「好きでたまらない、という気持ち」は大切です」と言います。「好きで研究を続けていれば、引っ張り上げられるチャンスがやってきます。私がそうでしたから」。後に続く研究者たちへの言葉です。

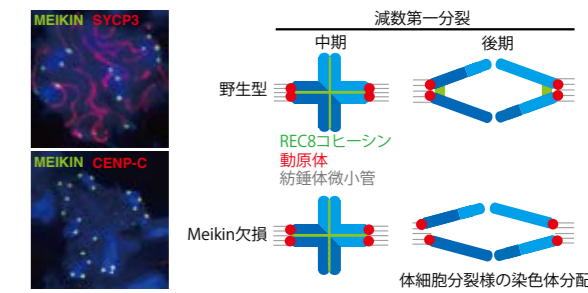
体細胞分裂から減数分裂へのスイッチMEIOSINの発見



減数分裂に必須の役割を果たす新型コヒーシンの発見



減数第一分裂に特異的な染色体分配制御因子



Teaching Staff



助教
高田 幸 たかだ ゆき
減数分裂期の染色体構造を初めて見た時の衝撃が忘れられず、魅了され続けています。現在は、発生研という恵まれた環境の下、育児と仕事の能取りをしつつ、減数分裂特異的な染色体構造がどのように再構成されるのか、その分子機構の解明に注力しています。