



東北大学

報道機関各位

平成 28 年 8 月 3 日
東北大学大学院生命科学研究科

遺伝性不妊の宿主に感染細菌が卵を復活させる仕組みを解明

—ショウジョウバエでの研究成果—

約半数の昆虫に感染しているとされるボルバキア^{*1}という共生細菌は、感染している母虫の卵に入り込んで、宿主の次世代へと伝わっていきます。雄の宿主からは伝搬しません。そのためボルバキア菌は、感染した雌が繁殖上有利になるよう、様々な戦略で宿主を操作します。たとえば、宿主の雄をことごとく雌に性転換させる、雄を全て殺す、雌の単為生殖を可能にする、非感染雌との交尾では受精が起こらない^{*2}ようにする、など実に多彩です。しかし、なぜボルバキア菌にこんな宿主操作ができるのか、従来全く不明でした。

このたび東北大学大学院生命科学研究科の山元大輔教授・大手学研究者らは、生殖幹細胞がなくなり卵細胞が失われて雌が不妊になるショウジョウバエ突然変異体、*Sex-lethal (Sxl)*^{*3}を宿主に用い、ボルバキア菌が感染することによって生殖幹細胞が復活する仕組みを明らかにしました。ボルバキア菌は、本研究で TomO (友) と命名した新奇タンパク質を分泌し、宿主の *nanos*^{*4} という遺伝子のメッセンジャーRNA に働きかけて幹細胞維持因子、Nanos タンパク質を増やすことにより、生殖幹細胞を変異体に復活させるのです。この成果は、細菌による宿主操作の機構解明の第一歩となるばかりでなく、妊性制御への新しいアプローチを提供するものです。

本研究成果は、Cell Press(USA)発行の科学誌『カレント・バイオロジー』 (*Current Biology*) Online 版で 8 月 5 日午前 1 時 (日本時間) に発表されます。

【背景】

昆虫の細胞内に広く存在する共生細菌ボルバキアは、感染した宿主雌の卵巣で卵細胞に侵入し、母系垂直伝搬によってのみ次世代へと伝わります。ボルバキア菌は自己の伝搬に有利となるような変化、たとえば雄の雌への性転換、雌の単為生殖、雄殺し、非感染雌の卵の受精阻害 (細胞質不和合性)^{*2}を宿主に引き起こします。しかしボルバキア菌がなぜ宿主の生殖を操作できるのか、その機構は全くの謎でした。今回、山元教授、大手研究者らは、ボルバキア菌の遺伝子断片をショウジョウバエで働かせることにより、ボルバキア菌の感染と同様の効果を宿主に引き起こすことに成功し、ボルバキア菌による宿主操作の仕組み解明に一石を投じました。

【研究成果】

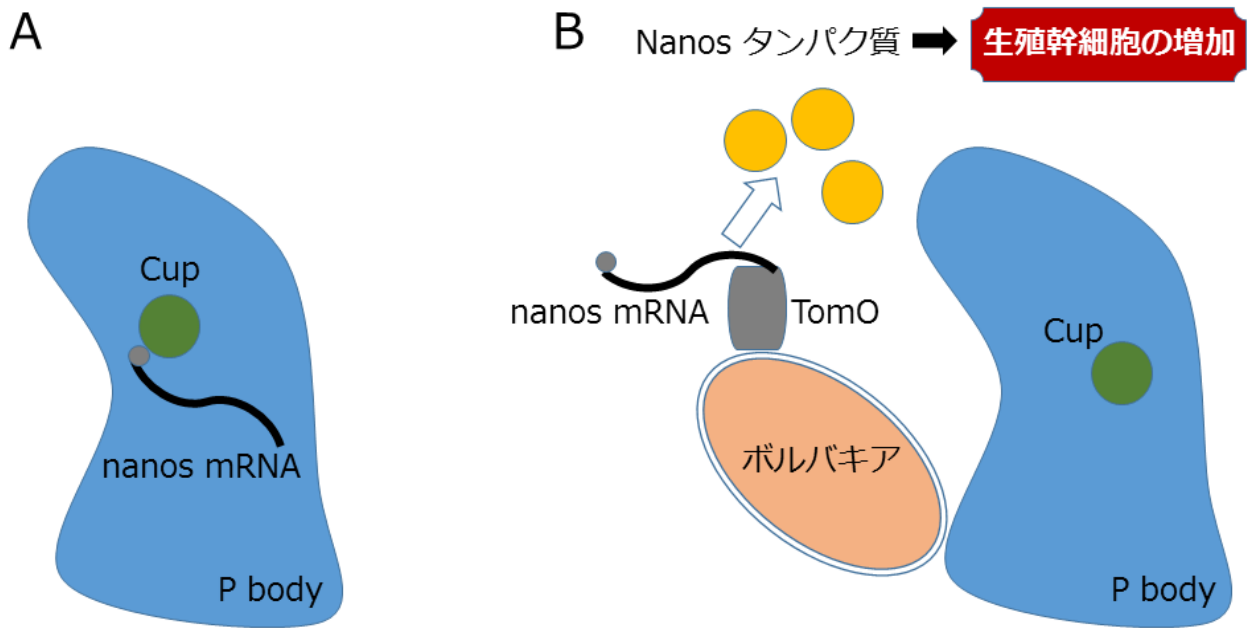
遺伝的操作が自由にできるモデル生物のキイロショウジョウバエには、多くの不妊の突然変異体が知られています。その一つ、*Sex-lethal (Sxl)*変異体は、細胞に雌の性質を賦与するタンパク質をつくる *Sxl* 遺伝子の機能が異常になったもので、卵を作る生殖幹細胞^{*5}が卵巣から失われ、その結果、卵ができなくなり、不妊になります。ところがボルバキア菌に感染すると、卵が再び作られるようになり、*Sxl* 変異体雌の妊性が回復することが知られていました。そこで、ボルバキア菌が持つ約千二百個の遺伝子のどれが、この作用を引き起こすのかを突き止めることにしました。ボルバキア菌の DNA を断片化してショウジョウバエの正常な雌の卵巣の生殖幹細胞で働かせてみたところ、試した DNA 断片のうちの 1 種類だけが雌の繁殖力を低下させました。そこで今度は、この DNA 断片を不妊の *Sxl* 変異体の雌で働かせたところ、失われていた生殖幹細胞が復活したのです。つまり、この DNA 断片だけで、ボルバキア菌が持つ一つの作用を再現できたわけです。

この DNA 断片はボルバキア菌の 1 個の遺伝子の主要部が入っていて、これが宿主細胞と共生する菌の機能の一部を担うと考えられるため、この遺伝子を *TomO* (友) と命名しました。さらなる研究から、この遺伝子からできてくる *TomO* タンパク質が、感染虫では菌体の近傍に局在すること、mRNA の貯蔵・分解に関連する宿主の細胞質顆粒 (P body) にも存在すること、宿主の mRNA、特に *nanos* と呼ばれる遺伝子の mRNA と複合体を形成すること、そして、生殖幹細胞に含まれる *Nanos* タンパク質の量を増加させること、が明らかになりました。*TomO* のかわりに *Nanos* タンパク質を過剰発現させてみると、*Sxl* 変異体に生殖幹細胞が復活することもわかりました。こうして、*TomO* という分子こそ、ボルバキア菌が宿主の繁殖力を向上させるために用いる秘密兵器であることが解明されたのです。

【今後の展開】

Nanos は哺乳類の生殖幹細胞の維持に働いているので、ほ乳類の幹細胞の機能向上に *TomO* を利用できる可能性があります。蚊にボルバキア菌を感染させると、デング熱等の疾病媒介ウイルスがその蚊の中では増殖困難になります。菌に代えて、より安全な *TomO* を用いる疾病対策にも期待が持てます。本成果は、山元大輔教授を研究代表者とする科研費・基盤研究(S)、同・新学術領域研究、および大手学研究員を研究代表者とする同・基盤研究(C)によるものです。

【図及び説明】



ボルバキア菌が TomO を使い *Sxl* 変異体で生殖幹細胞の異常を回復させる仕組み
翻訳抑制因子と *nanos* mRNA との結合 (A) が、ボルバキア感染時には TomO の働きによって解かれます (B)。その結果、Nanos タンパク質の合成が亢進し、生殖幹細胞の異常が回復します。

【用語説明】

- *¹ **ボルバキア菌**：学名を *Wolbachia pipientis* といい、リケッチャの一種。
- *² **非感染雌との交尾では受精が起こらない**：細胞質不和合性と呼ばれる現象で、感染雄が非感染雌と交尾をしても受精卵は発生しません。感染雄は感染雌との交尾によってしか、子孫を残せず、雌からしか次世代に伝わらないボルバキア菌は、非感染雌の繁殖をこうして妨害することで、次世代宿主中での自己の存続を可能にするのです。
- *³ ***Sex-lethal (Sxl)***：体細胞では、雌決定因子として働く遺伝子で、雌特異的に *Sxl* タンパク質をつくることにより、その機能を果たします。*Sxl* タンパク質は mRNA 前駆体に結合し、スプライシングを抑制することによってもう一つの雌化因子である *Transformer* タンパク質を生み出し、さらにその下流の転写因子を介して雌型の発生プログラムを駆動します。その一方で、翻訳制御を介し、雌雄でことなる遺伝子量補正が生じるようにします。生殖細胞でも雌に特有の機能を果たすと思われませんが、詳細は不明です。
- *⁴ ***nanos***：ショウジョウバエの初期胚では、母親が卵に送り込んでおいた *nanos* mRNA が後部末端に局在することによって、前後の軸が形成されることがよく知られています。これは *nanos* mRNA から翻訳される Nanos タンパク質が後端部に局在して、体の前方部を形成する作用のある遺伝子群の mRNA に結合し、それらの翻訳を抑制する結果とされています。一方、生殖細胞では、幹細胞の分化を抑制して、幹細胞としての存続を維持する働きをもつと考えられます。その Nanos タンパク質の作用も、おそらく標的の mRNA に結合して翻訳抑制をするためと思われませんが、十分には研究が進んでいません。
- *⁵ **生殖幹細胞**：卵巢の前端部にあるニッチという体細胞に接触して存在する幹細胞で、ニッチの制御のもとに非対称分裂し、娘細胞の一つは再び幹細胞に、もう一つはシストブラストとい

う分化の予定された細胞になります。前者はその後にも非対称分裂を同様に繰り返すので、生殖細胞は安定的に生産され続けるのです。シストブラストはその後4回対称分裂をし、それによってできた16個の細胞、シストサイトはフェーズームという連絡路でつながった細胞集団を形成します。やがて16個のうちのもっとも後方に位置する1個が卵細胞へと分化し、残りの15個は哺育細胞となって *nanos* など母性因子遺伝子の mRNA を合成して卵細胞に送り込んだのち、細胞死を遂げてなくなります。

【論文題目】

***Wolbachia* protein TomO targets *nanos* mRNA and restores germ stem cells in *Drosophila* *Sex-lethal* mutants. *Curr. Biol.*, in press.**

「ボルバキア菌のタンパク質、TomO は *nanos* mRNA に結合し、ショウジョウバエの *Sex-lethal* 変異体に生殖幹細胞を復活させる」

(お問い合わせ先)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 山元 大輔 (やまもと だいすけ)

電話番号：022-217-6218

Eメール：daichan@m.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当：高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号：022-217-6193

ファックス：022-217-5704

Eメール：lifsci-pr@ige.tohoku.ac.jp