

24 減数分裂開始因子MEIOSINの標的遺伝子の解析	石黒 啓一郎
-----------------------------	--------

【目的】最近、我々はマウス生殖細胞より体細胞分裂から減数分裂へのスイッチに決定的な役割を果たす新規の転写因子 MEIOSIN を同定した。MEIOSIN は減数分裂関連遺伝子のプロモーターへの結合を介して減数分裂プログラムの活性化を制御する。MEIOSIN の標的遺伝子にはゲノムデータベースに眠る未解析のものが多く含まれるが、これらの遺伝子には精子・卵子の正常な形成に必要とされるものが含まれる可能性が考えられた。本研究では MEIOSIN の標的遺伝子の機能解析により、精子・卵子の正常な形成に必須とされる新規遺伝子の同定を目的とした。

【方法】MEIOSIN によって発現制御を受ける未解析遺伝子群の中から、精巣・卵巣で特異的に発現を示すものを RT-PCR 法により同定した。次いで、それらの遺伝子について受精卵への CRISPR-Cas9 導入による遺伝子破壊を行い、8 週齢 F0 個体の精巣が萎縮を示すか否かを指標に表現型を解析した。そのうち、遺伝子欠損により不妊を示す遺伝子として *Zfp541* 遺伝子を新規に同定した。*Zfp541* 遺伝子欠損マウスの組織学的解析、免疫沈降と質量分析法を用いた相互作用因子の解析、ChIP-seq によるゲノム結合部位の解析などを駆使して *ZFP541* の特性について検討した。

【結果】*Zfp541* 遺伝子は減数分裂に進行した精母細胞および円形精子細胞で特異的な発現パターンを示すことが明らかとなった。これと符合して、免疫染色の解析から *ZFP541* タンパク質は精巣内では減数第一分裂前期の中盤に相当するパキテン期から円形精子細胞までのステージで核内に出現することが明らかとなった。*Zfp541* 欠損マウスのオスでは精母細胞はいったん減数分裂を進行するものの減数第一分裂前期の終盤で死滅して、精巣の萎縮をともなって不妊となることが判明した。*ZFP541* と結合する *KCTD19* においても、その欠損マウスでは減数第一分裂前期で死滅して不妊となることが判明した。*ZFP541* は *KCTD19* と共に転写抑制複合体を形成して、精子形成プログラムに先駆けてクロマチン・エピジェネティクスに関連する遺伝子群の発現を抑制することにより、減数第一分裂前期のプログラムを終結させることが明らかとなった。

ZFP541-KCTD19 複合体によるクロマチン関連遺伝子群の発現抑制

