

受精における細胞内オルガネラ変換機構などの発見

佐藤健

受精は有性生物発生の出発点となります。この際、古い個体由来の細胞質成分は取捨選択され、細胞は新たな生命体を構築するために大きく性質を変化させます。例えば、減数分裂期に働いた卵母細胞由来の一群の mRNA や可溶性タンパク質は体細胞分裂の開始に向け選択的に分解されることが知られています。これらの過程は oocyte-to-zygote (embryo) transition と呼ばれ、正常な胚発生の進行に必須です。しかしながら、研究を開始した当初、これらの現象は主に可溶性成分の変化を中心に研究が進んでおり、膜成分やオルガネラの観点からはほとんど解析されていませんでした。そこで、私たちは線虫やマウスなどの様々なモデル動物を駆使し、主にメンブレントラフィックという観点から受精、発生に関する新たな高次生命現象の発見及びその分子機構の解明を目指して以下のような研究を行ってきました。

【卵母細胞によるリポタンパク質の細胞内取り込みの分子機構の解明】

線虫 *C. elegans* の卵母細胞は腸から分泌される卵黄成分をエンドサイトーシスにより取り込み、受精後の栄養源として利用しています。この卵黄成分はヒトの低密度リポタンパク質 (LDL) と類似しており、卵母細胞膜上に存在する LDL 受容体ホモログ RME-2 を介して卵母細胞内に取り込まれ、貯蔵されます。私たちはこの卵母細胞による卵黄の取り込み過程に異常を示す *rme* 変異株の解析を行い、これまでにリポタンパク質の細胞内取り込みに働く RME-3、RME-4、RME-5、RME-6 等の新規因子を次々と同定し、その分子機能を明らかにしてきました (Sato et al., NCB 2005, EMBO J 2008, PNAS 2009)。これらの因子は線虫からヒトまで高度に保存されており、細胞内へのリポタンパク質の取り込み機構に関する普遍的な分子機構の解明に繋がると期待されます。

【受精における細胞内膜系リモデリングの発見と分子機構の解明】

続いて、私たちは線虫 *C. elegans* を研究材料として用いて受精前後における細胞内膜動態をリアルタイムで解析する実験系を開発し、これまで明らかとなっていなかった様々な生命現象を明らかにしてきました。まず、線虫 *C.*

C. elegans における表層顆粒を発見し、この顆粒が受精後に減数分裂の進行と連動して同調的に分泌され、細胞外微小環境を変化させることが、正常な胚発生に必須であることを発見しました (Sato et al, *MBC* 2006, *JCS* 2008)。また、受精後に卵母細胞由来の一群の細胞膜タンパク質が細胞内に取り込まれ選択的に分解されることによって、受精卵内の細胞内環境が減数分裂期から体細胞分裂期に向けてリモデリングされることを明らかにしました (Sato et al., *JCS* 2008)。さらに、細胞内の様々な物質輸送を司る低分子量 GTPase Rab11 の新規 GDP/GTP 交換因子 REI-1 を発見し、受精後に細胞分裂面に膜を供給し、細胞質分裂を特異的に制御することを見出しました (Sakaguchi et al., *Dev. Cell* 2015)。

【受精における細胞内膜系リモデリングの発見と分子機構の解明】

一方で、私たちは受精後に精子由来の膜成分がどのような運命を辿るのかについても線虫を用いて解析を行いました。その結果、受精直後に精子由来の父性ミトコンドリア及びリソソーム様オルガネラである Membranous organelle (MO) が選択的にオートファゴソームに取り込まれ、オートファジー (自食作用) により分解されることを見出しました (Sato & Sato, *Science* 2011)。ミトコンドリアは ATP を産生する重要なオルガネラの一つであるが、元々は好気性細菌が原始真核生物に共生したものであり、独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) を持っています。興味深いことに、この mtDNA は、母方 (片親) から遺伝 (母性遺伝) することが古くから知られていましたが、その分子メカニズムはながらく不明でした。今回の私たちの研究により、父性ミトコンドリアのオートファジーによる選択的な分解が精子由来の mtDNA の効率的な除去を可能とし、母方の mtDNA のみを遺伝させる母性遺伝の仕組みの一つであることが明らかとなりました。この分解では父性ミトコンドリアだけではなく MO も分解されることから、私たちはこのオートファジーを Allogeneic Organelle Autophagy (Allophagy) と命名しました。私たちは、さらに精子由来の父性ミトコンドリア上にオートファゴソームをリクルートする新規因子 ALLO-1 とその制御因子である IKKE-1 を同定し、これらの因子がオートファジーレセプターとして働くことで、父性ミトコンドリアを選択的に分解することを明らかにしました (Sato et al., *NCB* 2018)。

このように私たちは、主に線虫 *C. elegans* の利点を生かすことにより受精の前後において細胞内外の環境が膜トラフィックによってダイナミックに制御されていること、また受精後には初期胚発生に向けて細胞内膜系が劇的にリモデリングされることを発見し、その分子メカニズムを解明してきました。今後は線虫だけではなく哺乳類などのその他の有性生物にも研究を展開し、オルガネラ研究の視点から受精という神秘的な現象の謎をさらに解き明かしていきたいと考えております。