

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担課題：姉妹染色体の異数性に関する研究

研究分担者 柳原 格 大阪府立母子保健総合医療センター研究所  
免疫部門部長

研究要旨

流産、不育につながる染色体の数の異常（異数性）のメカニズムについて、そのモデル動物の作出を行った。姉妹染色体合着異常、その後の発生異常を確認した。

A. 研究目的

妊娠後、初期発生を含め7割が妊娠継続できないという。その主な原因として染色体の正常な分配が行われない染色体異数性の問題が挙げられている。そこで、これまでほとんど注目されてこなかった染色体異数性の問題を個体レベルで解析するためモデル動物を作出し、将来的な染色体の数の異常問題に正面から向き合うための基礎的な解析を行う。

B. 研究方法

変異原（ENU）を用いた大規模な遺伝子変異体作出・解析には、わが国固有のメダカ（*O. latipes*）を使用した。理由として、マウスなど哺乳類の解析に比べ、卵が大量に採取できること、卵が透明なため容易に観察できること、近年その遺伝情報が公開されたこと、場所、費用の負担が少ないこと、などがあげられる。また、哺乳類では動物を作成できない個体の解析にも適している。（倫理面への配慮）

施設内動物委員会で承認を受け、規定を遵守し研究を行っている。

C. 研究結果

これまで姉妹染色体の合着異常を起こす世界でも非常にまれな疾患原因遺伝子の同定を行った（Vega, et al. Nature Genet, 2005）。特徴は、染色体が分裂前に中心体で結合しているいわゆるX字状にはならず、平行（線路様）になる（PCS）。メダカの遺伝情報を元に、合着関連遺伝子のクローニングを行った。次に5771のメダカ精子遺伝子から、合着にかかわると考えられる遺伝子のスクリーニングを行い、6つのミスセンス変異を見出した。しかしながら、ナンセンス変異は見出されず本遺伝子が初期

発生においても重要な遺伝子である可能性が示唆された。交配の結果、この変異をホモにもつ卵を得ることに成功した。さらに、染色体解析でPCSを起こすこと、ホモ個体の発生段階の種々の段階で異常を起こすことを確認した。

D. 考察

染色体の異数性のモデル生物の構築にむけて本年度の目標は達した。

E. 結論

姉妹染色体の合着異常モデル動物（メダカ）を作成した。その結果、発生段階で致死的なものを含め、発生異常が起こった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi M., Hamada D., Suzuki N. K., Sataka I., Yanagihara I.: Molecular basis of actin reorganization promoted by binding of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* EspB to  $\alpha$ -catenin. FEBS. J. 275:6260-6267, 2008.
- 2) Hamada D., Tsumoto K., Sawara M., Tanaka N., Nakahira K., Shiraki K., Yanagihara I.: Effect of amyloidogenic sequence attached to yellow fluorescent protein. Proteins. 72:811-821, 2008.
- 3) 難波文彦, 柳原格他.: 子宮内感染/抗アネキシンA2 IgM抗体. 小児科. 49(7):989-994, 2008.

4) 柳原格, 下屋浩一郎: ワークショップ 5  
「胎内炎症と流早産・新生児合併症」座長の  
まとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌  
44 (4) :1032-1033, 2008.

5) 白石淳, 藤村正哲, 柳原格他.  
当センターにおける超早産児からのウレ  
アプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床  
背景. 近畿新生児研究会. 17:31-35, 2008.

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi M., Hamada D., Suzuki N. K., Sataka I., <u>Yanagihara I.</u>	Molecular basis of actin reorganization promoted by binding of enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i> EspB to $\alpha$ -catenin.	FEBS. J.	275	6260-6267	2008
Hamada D., Tsumoto K., Sawara M., Tanaka N., Nakahira K., Shiraki K., <u>Yanagihara I.</u>	Effect of an amyloidogenic sequence attached to yellow fluorescent protein.	Proteins	72	811-821	2008
難波文彦, <u>柳原格</u> 他	子宮内感染/炎症と抗アネキシンA2 IgM抗体	小児科	49(7)	989-994	2008
<u>柳原格</u> , 下屋浩一郎	ワークショップ5 「胎内炎症と流早産・ 新生児合併症」 座長のまとめ	日本周産期・ 新生児医学会 雑誌	44(4)	1032-1033	2008
白石淳, 藤村正哲, <u>柳原格</u> 他	当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景	近畿新生児研究会	17	31-35	2008