

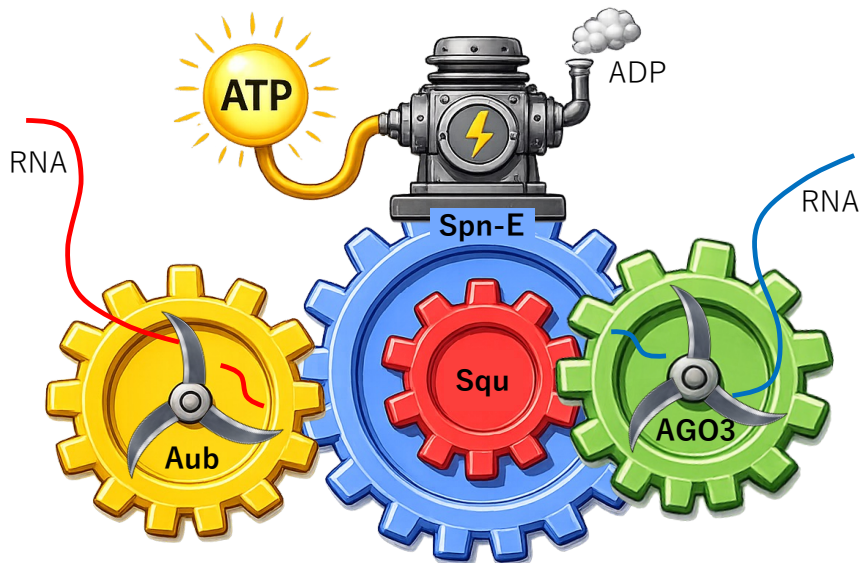
ゲノム情報を守るタンパク質の機能を解明

～機能ドメインがなくても働く Squash～

概要

京都大学大学院生命科学研究科 甲斐歳恵 教授（兼：大阪大学大学院生命機能研究科 教授）、大阪大学大学院生命機能研究科 河口真一 助教（研究当時、現：京都大学生命科学研究科 特定講師）、徐鑫 同博士課程学生（研究当時）らの研究グループは、生殖細胞のゲノム情報を守る piRNA 経路の因子 Squash（Squ）の機能を新たに解明しました。動物の生殖細胞では、PIWI-interacting RNA（piRNA）と呼ばれる小分子 RNA が、ゲノムを不安定化させる転移因子（トランスポゾン）の活動を抑制しています。本研究では、ショウジョウバエ卵巣をモデルとして、これまで機能が不明であった非ドメインタンパク質 Squ の分子機能を解析しました。その結果、Squ は RNA ヘリカーゼ Spindle-E の補因子として働き、piRNA 前駆体の処理を促進すること、piRNA 経路の中心因子 AGO3 タンパク質の安定化にも必要であることを見出しました。即ち、Squ は piRNA を効率的に産生するピンポンサイクルを維持する重要な制御因子であることがわかりました。本成果は、機能ドメインを持たないタンパク質でも、特異的な相互作用を通じて機能を発揮することを示し、生殖細胞におけるゲノムの安定性を維持するメカニズムの理解に貢献します。

本研究成果は、2026 年 7 月 20 日午後 2 時（GMT）に米国の国際学術誌「*iScience*」にオンライン掲載されました。



piRNAを産生するピンポンサイクルを回す仕組み

- AubとAGO3がRNAを切断し、piRNAを生じさせる
- Spn-EはATPをエネルギーとするエンジンの役割
- SquがAGO3をピンポンサイクルに組み込む

河口真一、ChatGPT5.5 で作成したものを改変

1. 背景

生物のゲノムには、転移因子（トランスポゾン）と呼ばれる「動く DNA」が存在し、ヒトの場合には、ゲノムの約 40%もの領域を占めています。これらは進化に貢献する一方で、過剰に活動すると遺伝子破壊や染色体異常の原因となり、細胞死やがん化などを引き起こします。特に、トランスポゾンの発現が活性化している生殖細胞の場合には、配偶子形成能力が低下し、不妊の原因となります。ヒトなどの哺乳類を含む動物の生殖細胞では、PIWI-interacting RNA (piRNA) と呼ばれる小分子 RNA が、このようなトランスポゾンの活動を抑制する重要な防御システムとして働いています。

動物の生殖細胞内には、タンパク質や RNA が局所的に凝集している構造体が多く存在します。piRNA 研究のモデル生物として使われているショウジョウバエの場合には、核膜近傍にヌアージュと呼ばれる構造体があり、20種類以上のタンパク質が集積していることが知られています。それらが協働して、ヌアージュ内で piRNA が産生されています。これまで、ヌアージュに局在するタンパク質の機能解析が進められてきましたが、その内の Squash (Squ) というタンパク質は、既知の機能性ドメインを持たない非ドメインタンパク質であり、どのような分子機能を担うのかは分かっていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、ショウジョウバエの生殖細胞において、遺伝学、次世代シーケンス解析、蛍光イメージング、生化学解析を組み合わせ、Squ の機能を解析しました。その結果、Squ の欠損・欠失変異体では、piRNA と直接結合する AGO3 タンパク質量が大幅に減少することを発見しました。一方で AGO3 遺伝子の mRNA 量は変化しておらず、Squ が AGO3 タンパク質の安定化に関与することが示されました。

また、AI (AlphaFold) を用いたタンパク質複合体の予測、および生化学実験から、Squ は RNA ヘリカーゼ Spindle-E (Spn-E) と直接相互作用することを確認しました。この相互作用を阻害すると、piRNA 前駆体 RNA の処理異常、トランスポゾン抑制の破綻、雌の生殖能力低下が生じました。即ち、Squ は Spn-E の働きを助ける因子であるが示されました。

さらに、Squ は piRNA を効率的に産生するための増幅メカニズムであるピンポンサイクルに寄与していることが明らかになりました。正常な生殖細胞では、Aub と AGO3 の間で行われる「ヘテロ型ピンポンサイクル」が働いています。しかし、Squ が失われると AGO3 量が低下し、本来の増幅機構が維持できなくなる結果、Aub 同士による代替的な「ホモ型ピンポンサイクル」が活性化されることを明らかにしました。これにより、Squ が正常な piRNA 増幅を支える重要な制御因子であることが示されました。

3. 波及効果・今後の展望

本研究は、生殖細胞がどのようにゲノムの安定性を維持しているのかという根本的な生命現象の理解を前進させる成果です。piRNA 経路はショウジョウバエだけでなく、多くの動物に保存されているため、本研究で得られた知見は、生殖細胞形成、ゲノム安定性維持機構、RNA による遺伝子制御など幅広い分野への応用が期待されます。

一方で、Squ がどのように Ago3 タンパク質を安定化しているのか、その詳細な分子機構は未解明です。また、Spn-E の RNA 処理活性をどのように制御しているかについても、さらなる解析が必要です。今後はこれらの分子機構を解明し、生殖細胞におけるゲノム防御システム全体の理解につなげることを目指します。

研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（21H05275、25K022050）、大阪大学 D3 センター学際共創プロジェクト(Na22990007)、及び科学技術振興機構（JST）が実施する次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2138）の支援を受けて行われました。

<用語解説>

- ドメイン

安定した立体構造を形成できるタンパク質の構造単位。多くの場合、ドメインは機能を発揮する単位でもあり、ドメイン構造は機能を予測する手がかりとなります。一方、Squ のように、明確なドメイン構造を持たない非ドメインタンパク質も存在しており、機能予測が困難でした。

- piRNA

piRNA は、24 から 29 塩基長の小分子 RNA で、トランスポゾン（動く遺伝子）の活動を抑え、遺伝情報を守る役割を担っています。Aub や AGO3 などの PIWI ファミリータンパク質と複合体を形成し、相補的な RNA を捉える役割があります。

- トランスポゾン

トランスポゾンは、ゲノム内を移動したり自身のコピーを増やしたりできる DNA 配列です。過剰に活動すると遺伝情報を傷つけるため、生殖細胞では厳密に制御されています。

- ピンポンサイクル

通常のヘテロ型ピンポンサイクルでは、Aub と AGO3 タンパク質との間で、ターゲット RNA を受け渡ししながら piRNA が効率的に増幅されています。しかし、いくつかの piRNA 産生に関わる遺伝子の変異体では、AGO3 タンパク質が機能せず、Aub タンパク質だけのホモ型ピンポンサイクルになることが知られています。

● RNA ヘリカーゼ

RNA の立体構造をほどいたり、組換えたりする酵素です。細胞内では RNA の成熟や機能発現に重要な役割を担っています。多くの RNA ヘリカーゼは、共通な機能ドメインを持っています。

<研究者のコメント>

本研究は、AI プログラムである AlphaFold を用いたタンパク質複合体の構造予測から実験的検証へとつながった事例でもあり、AI を活用した生命科学研究の有効性を示す成果でもあります。今後、このような AI を活用した仮説生成と実験検証がタンパク質の機能解析を促進することを期待しています（河口真一、特定講師）。

<論文タイトルと著者>

タイトル：

Squash enables Spindle-E–dependent heterotypic piRNA amplification in the *Drosophila* ovary

（日本語訳） Squash は、ショウジョウバエの卵巣において Spindle-E 依存性の異種 piRNA 増幅を可能にする

著者：Xin Xu, Taichiro Iki, Shinichi Kawaguchi, Toshie Kai

掲 載 誌： *iScience* DOI：10.1016/j.isci.2026.116920