
染色体制御学講座

【研究プロジェクト名および概要】

染色体制御講座では、生殖細胞における減数分裂のメカニズムについて研究を推進する。内容的には高齢出産、少子化の観点で、医学分野のみならず社会的にも強くアピールできる研究課題である。

I. 減数分裂誘導の分子機構

体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す本質的なメカニズムの解明は未だ不明な点が多く国際的にも攻め倦んでいる。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切替えに決定的な役割を果たす新規の転写因子 MEIOSIN を同定した(**Dev Cell** 2020)。これにより減数分裂開始の機構を世界に先駆けて解明し、国際的にも圧倒的に有利な状況で研究を推進している。MEIOSIN のターゲットとなる遺伝子には未解析のものが多くあり、減数分裂において重要な役割をしている可能性がある(**Cell rep** 2020, **Nature Commun** 2021, **iScience** 2022)。そこでこれらの遺伝子の機能についてゲノム編集などを駆使してさらに解析を進めている。

II. 減数分裂における染色体構造

当講座ではマウス生殖細胞クロマチン画分からの質量分析スクリーニングにより、卵巣・精巣で特異的な発現を示す新規の染色体因子を同定している。コヒーシン RAD21L の同定 (**EMBO rep.** 2011)とコヒーシンによる相同染色体対合を制御するメカニズムの解明(**Genes&Dev.**2014, **PLOS Genet** 2020)、減数第一分裂に特異的な動原体タンパク質 MEIKIN の発見 (**Nature** 2015)などで、ダウン症や流産などで見られる染色体異常や、不妊不育の原因を理解する上で極めて重要な示唆を与える研究を展開している。

III. 減数分裂における細胞周期制御

生殖細胞は通常体細胞と同様の細胞周期の機構を転用しながらも、染色体構造に減数分裂特異性が与えられるようにプログラムされている。この細胞周期の調節は減数分裂仕様に大幅に特殊化されているが、この分子機構はほとんど理解されていない。体細胞で見られる細胞周期調節が染色体の動態に決定的な役割を果たしていることから明白であるように、減数分裂における細胞周期調節の観点から染色体制御を理解することが重要となろう。本研究では、細胞周期の進行に重要とされるユビキチンリガーゼ複合体の減数分裂の素過程における働きを酵素・基質・調節の観点から研究する(**Scientific Rep.** 2020, **iScience** 2021)。

【研究者および大学院生】

メールアドレス

教授	石黒 啓一郎	ishiguro@kumamoto-u.ac.jp
講師	菊池 浩二	kojik@kumamoto-u.ac.jp
助教	島田 龍輝	ryu_shimada@kumamoto-u.ac.jp
特任助教	阿部 洋典	
技術支援者	福田 恵	
大学院生 (博士課程)	吉村 早織	
大学院生 (博士課程)	飯阪早希絵	

【連絡先】 Tel: 096-373-6606, 6607 Fax: 096-373-6609 発生医学研究所 3階 303室

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/chromosome-biology/

【特殊技術・特殊装置】

1. 組換え DNA 技術
2. タンパク質間の相互作用の解析技術
3. 核酸とタンパク質の生化学解析の技術
4. バイオイメージング技術
5. 遺伝子発現およびクロマチン構造の解析技術
6. 細胞培養技術

7. 遺伝子改変マウス解析技術

8. 抗体作製技術

【英文原著】

1. #Alavattam KG, #Esparza JM, #Hu M, #Shimada R, Kohrs AR, Abe H, Munakata Y, Otsuka K, Yoshimura S, Kitamura Y, Yeh YH, Hu YC, Kim J, Andreassen PR, ※**Ishiguro K**, ※Namekawa SH. (# Equally contributed, ※co-corresponding) : ATF7IP2/MCAF2 directs H3K9 methylation and meiotic gene regulation in the male germline. *Genes & Development* 38 (3-4) (2024)
2. Akiyama T, Ishiguro K, Chikazawa N, Ko SBH, Yukawa M, Ko MSH : ZSCAN4-binding motif - TGCACAC is conserved and enriched in CA/TG microsatellites in both mouse and human genomes. *DNA Research* 31(1), dsad029 (2024)
3. Yoshimura S, Shimada R, Kikuchi K, Kawagoe S, Abe H, Iisaka S, Fujimura S, Yasunaga K, Usuki S, Tani N, Ohba T, Kondoh E, Saio T, Araki K, ※**Ishiguro K** : Atypical heat shock transcription factor HSF5 is critical for male meiotic prophase under non-stress conditions. *bioRxiv* (2023)
4. Shimada R, Kato Y, Takeda N, Fujimura S, Yasunaga K, Usuki S, Niwa H, Araki K, ※**Ishiguro K** : Coordination of meiosis initiation and S phase progression in mouse female germ cells. *Nature Communications* :14, 6443 (2023)
5. Kuwayama N, Kujirai T, Kishi Y, Hirano R, Echigoya K, Watanabe S, Nakao M, Suzuki Y, **Ishiguro K**, Kurumizaka H, Gotoh Y: HMGA2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fate regulation. *Nature Communications in press* (2023)
6. Mwalilino L, Yamane M, **Ishiguro K**, Usuki S, Endoh M, Niwa H : The Role of Zfp352 in the regulation of transient expression of 2-cell specific genes in mouse embryonic stem cells. *Genes Cells*. 13070 (2023)
7. Ishihara T, Fenelon J, Griffith O, **Ishiguro K**, Renfree M : Conserved H3K27me3-associated chromatin remodeling allows STRA8 but not MEIOSIN expression in mammalian germ cells. *Reproduction* 165, 507-520 (2023)
8. Frey T, Murakami T, Maki K, Kawaeue T, Tani N, Sugai A, Nakazawa N, **Ishiguro K**, Adachi T, Kengaku M, Ohki K, Gotoh Y, Kishi Y : Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex. *Aging Cell*. e13925. (2023)
9. Abe H, Yeh YH, Munakata Y, **Ishiguro K**, Andreassen P, Namekawa SH : Active DNA damage response signaling initiates and maintains meiotic sex chromosome inactivation. *Nature Communications* 13(1):7212. (2022)
10. Tani N, Tanno N, ※**Ishiguro K** : Tandem immuno-purification of affinity-tagged proteins from mouse testis extracts for MS analysis. *STAR Protocols* 3(2), 10145 (2022)
11. Ito T, Ohta M, Osada A, Nishiyama A, **Ishiguro K**, Tamura T, Sekita Y, Kimura T. : Switching defective/sucrose non-fermenting chromatin remodeling complex coordinates meiotic gene activation via promoter remodeling and Meiosin activation in female germline. *Genes Cells*. 28(1) 15-28 (2022)
12. Sano H, Nakamura A, Yamane M, Niwa H, Nishimura T, Araki K, Takemoto K, **Ishiguro K**, Aoki H, Kato Y, Kojima M : The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLOS Biology* 20(6) e3001678 : (2022)
13. Oura S, Hino T, Satoh T, Noda T, Koyano T, Isotani A, Matsuyama M, Akira S, **Ishiguro K**, Ikawa M : Trim41 is required to regulate chromosome axis protein dynamics and meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 18(6): e1010241. (2022)
14. Hirano K, Nonami Y, Nakamura Y, Sato T, Sato T, **Ishiguro K**, Ogawa T, Yoshida S. : Temperature sensitivity of DNA double-strand break repair underpins heat-induced meiotic failure in mouse spermatogenesis. *Communications Biology* 5, 504. (2022)
15. Saito Y, Santosa V, **Ishiguro K**, Kanemaki M : MCMBP promotes the assembly of the MCM2–7 hetero-hexamers to ensure robust DNA replication in human cells. *eLife* 11, e77393 (2022)
16. Kikuchi K, Sakamoto Y, Uezu A, Yamamoto H, **Ishiguro K**, Shimamura K, Saito T, Hisanaga S, Nakanishi H. : Map7D2 and Map7D1 facilitate microtubule stabilization through distinct mechanisms to control cell motility and neurite outgrowth. *Life Science Alliance* 5 (8), e202201390 (2022)

17. Tanno N, Takemoto K, Takada-Horisawa Y, Shimada R., Fujimura S, Tani N., Takeda N., Araki K,
※**Ishiguro K** : FBXO47 is essential for preventing the synaptonemal complex from premature disassembly in mouse male meiosis. *iScience* 25 (4), 104008 (2022)
18. Takeda I, Araki M, **Ishiguro K**, Ohga T, Takada K, Yamaguchi Y, Hashimoto K, Kai T, Yoshinobu K,
Nakagata N, Imasaka M, Araki K. : Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: the chromosome-specific clustered trap region. *Genes Cells*. 26, 874-890 (2021)
19. Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K,
Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A,
Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, ※**Ishiguro K**. : Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Communications* 12, 3184: (2021)
20. Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, Sharif J, Tomizawa S, Miura F, Ito T, Ono M,
Nakajima K, Koseki Y, Shiotani F, **Ishiguro K**, Ohbo K, Koseki H. : Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148(10):dev194605. (2021)
21. Oura S, Koyano T, Kodera C, Takada Y, Matsuyama M, **Ishiguro K**, Ikawa M.: KCTD19 and its associated protein ZFP541 are independently essential for meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 17(5): e1009412 (2021)
22. Imai Y, Saito K, Takemoto K, Velilla F, Kawasaki T, **Ishiguro K**, Sakai N: Sycp1 is not required for subtelomeric DNA double-strand breaks but is required for homologous alignment in zebrafish spermatocytes. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 664377(2021)
23. Fujiwara Y, Horisawa-Takada Y, Inoue E, Tani N, Shibuya H, Fujimura S, Kariyazono R, Sakata T, Ohta K, Araki K, Okada Y, ※**Ishiguro K** : Meiotic cohesins mediate initial loading of HORMAD1 to the chromosomes and coordinate SC formation during meiotic prophase. *PLOS Genetics* 16(9): e1009048. (2020)
24. Nakatake Y, Ko BHS, Sharov A, Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak SS, Jakt LM, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju SK, Akiyama T, **Ishiguro K**, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, *Ko MSH : Generation and profiling of 2,135 human ESC lines for the systematic analyses of cell states perturbed by inducing single transcription factors. *Cell Reports* 31, 107655 (2020)
25. Tanno N, Kuninaka S, Fujimura S, Takemoto K, Okamura K, Takeda N, Araki K, Araki M, Saya H,
※**Ishiguro K** Phosphorylation of the Anaphase Promoting Complex activator FZR1/ CDH1 is required for Meiosis II entry in mouse male germ cell. *Scientific Reports* 10 10094 (2020)
26. Takemoto K, Tani N, Takada Y, Fujimura S, Tanno N, Yamane M, Okamura K, Sugimoto M, Araki K,
※**Ishiguro K** : Meiosis-specific C19orf57/4930432K21Rik/ BRME1 modulates localization of RAD51 and DMC1 to DSBs in mouse meiotic recombination. *Cell Reports* 31, 107686 (2020)
27. ※**Ishiguro K (Corresponding)**, Matsuura K, Tani N, Takeda N, Usuki S,
Yamane M, Sugimoto M, Fujimura S, Hosokawa M, Chuma S, Ko S.H.M, Araki K, Niwa H : MEIOSIN directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells. *Dev. Cell* 52(4), 429-445(2020)
28. Takemoto K., Imai Y., Saito K., Kawasaki T., Carlton M.P., **Ishiguro K**, Sakai N. : Sycp2 is essential for synaptonemal complex assembly, early meiotic recombination and homologous pairing in zebrafish spermatocytes. *PLOS Genetics* 16(2): e1008640. (2020)

【英文総説】

1. Shimada R., ※**Ishiguro K** : Cell cycle regulation for meiosis in mammalian germ cells. *Journal of Reproduction and Development* 69 (3) 139-146 (2023)
2. ※**Ishiguro K** . : Mechanism of initiation of meiosis in mouse germ cells *Current Topics in Developmental Biology* 151, 1-26 (2023)
3. ※**Ishiguro K** . : Sexually dimorphic properties in meiotic chromosome. *Sexual Development* 1-11 (2022) doi:10.1159/000520682

4. Yamanaka S, Namekawa S, **Ishiguro K.** : Editorial: Regulatory mechanisms of gene expression, chromatin structure and nuclear dynamics in gametogenesis. **Front Cell Dev Biol.** 10, 995650 (2022)
5. ※**Ishiguro K.**, Shimada R. : MEIOSIN directs initiation of meiosis and subsequent meiotic prophase programs during spermatogenesis. **Genes and Genetic Systems** 97(1), 27-39 (2022)

【和文総説】

1. 石黒啓一郎 **概論:生殖可能ライフスパン研究の最前線** - 不妊の原因解明に挑む生殖細胞研究
羊土社 実験医学 2024年2月号(3) 376-381
2. 島田龍輝, 石黒啓一郎 **減数分裂開始の制御機構とその雌雄性差**
羊土社 実験医学 2024年2月号(3) 389-397
3. **石黒啓一郎 減数分裂型の細胞周期と染色体制御** ニューサイエンス社 月刊「細胞」1月号特集 生殖細胞を作る 55(1) 41-59, 2023
4. **石黒啓一郎 減数分裂における染色体構造の確立** ニューサイエンス社 月刊「細胞」10月号 DNAの物性から理解するゲノムモダリティ 54(11) 48-54, 2022
5. **石黒啓一郎 減数分裂プログラムの制御における雌雄性差** 日本内分泌学会誌 27, 28-32 2022
6. **石黒啓一郎 減数分裂型の染色体構造についての動物と植物との対比と共通性** アグリバイオ 6(5)64-70, 2022
7. **石黒啓一郎 減数分裂のメカニズムと不妊との関連** 日本受精着床学会誌 39(1) 1-9, 2022
8. **石黒啓一郎 減数分裂開始の分子機構** Hormone Frontier in Gynecology メディカルレビュー社 29(1) 11-17, 2022
9. **石黒啓一郎,高田幸, 島田龍輝, 竹本一政, 小寺千聡, 丹野修宏, 江寄綾乃, 荒木喜美 精巢の減数第一分裂でエピゲノムの解消に働く ZFP541-KCTD19 転写抑制複合体** Precision Medicine 7月臨時増刊号 シングルセル解析の新たな可能性 4(8)71-76, 2021
10. 丹野修宏, 竹本一政, 高田幸, **石黒啓一郎** **ゲノムデータベースに眠る生殖細胞関連遺伝子の同定とその疾患モデル動物の解析** BIO Clinica 5月号 疾患ゲノム研究の最前線 36(5), 85-90, 2021
11. **石黒啓一郎 減数分裂開始因子 MEIOSIN とその標的遺伝子の変異による不妊**
北隆館 BIO Clinica 2月号 36(2) 60-65 2021
12. **石黒啓一郎 不妊の原因に関わる新規遺伝子 MEIOSIN** 週刊医学のあゆみ vol.275, No.7,824-825 2020.11.14
13. **石黒啓一郎 体細胞分裂から減数分裂へのスイッチ機構** ニューサイエンス社 月刊「細胞」8月号 : 52(9),16-19, 2020.
14. **石黒啓一郎 生殖細胞の運命決定 —体細胞分裂から減数分裂への細胞周期の切替え** 羊土社 実験医学 5月号 カレントトピックス, 38(8)1369-1373: 2020.
15. **石黒啓一郎 体細胞分裂と減数分裂における染色体・クロマチン構造の違い** ニューサイエンス社 月刊「細胞」5月増刊号 Topics from special edition : 52(4),32-37, 2020.