

卵は受精後に翻訳の波を生み出す

～生命現象を進行させる新たな仕組みを解明～

ポイント

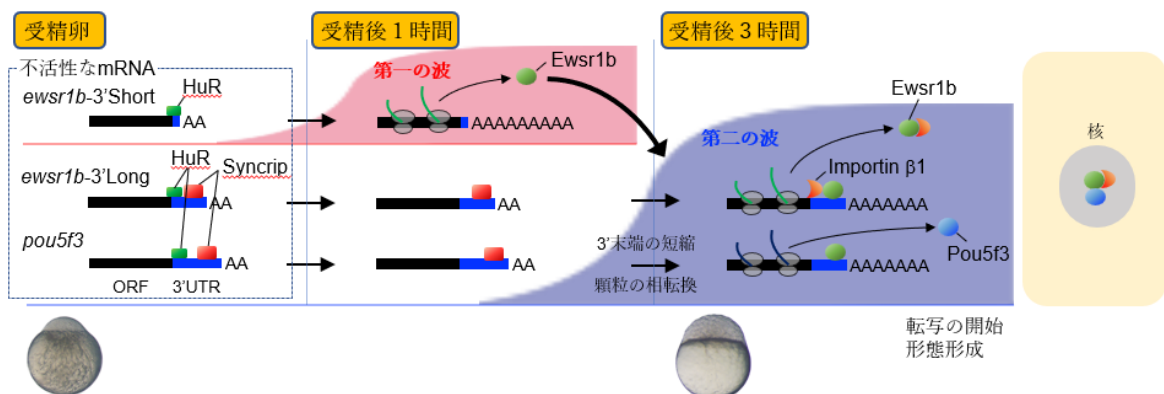
- ・動物の卵は受精した後に第一と第二の翻訳の波を形成することを発見。
- ・第一の波で合成される Ewsr1b タンパク質は、第二の波の形成を促進。
- ・生命現象の進行に重要な、秩序だったタンパク質合成を実現する新たな仕組みを解明。

概要

北海道大学大学院理学研究院の小谷友也准教授及び同大学大学院生命科学院博士後期課程（研究当時）の佐藤圭祐氏らの研究グループは、動物の受精卵が連続した翻訳の波を生み出すことを発見し、生物が秩序だってタンパク質を合成する新たな仕組みを解明しました。

動物の卵は、卵巣で長期間生存する長寿の細胞です。しかし、排卵され精子と受精すると、短時間のうちに内部の分子を活性化し、体づくりを進行させなければいけません。特に、卵に蓄えられた不活性な（タンパク質を合成しない）メッセンジャーRNA（mRNA）は、受精後に決まったタイミングで活性化し、タンパク質を合成する必要があります。しかし、不活性な mRNA がどのように決まった時期に活性化し発生を進行させるのか、ほとんど分かっていませんでした。研究グループは、動物の卵が持つ不活性な mRNA の一部が、受精後の 1 時間で活性化することを発見しました。この第一の波で合成される Ewsr1b タンパク質は次の複数の mRNA を活性化し、第二の翻訳の波を形成しました。第二の波で合成されるタンパク質は、受精後に開始される転写と発生の様々な現象の進行に重要なことが示されました。興味深いことに、*ewsr1b*mRNA は極めて短い 3'非翻訳領域*1を持ち、この mRNA に結合する HuR タンパク質の分解が第一の波の形成に必須でした。*ewsr1b* mRNA は長い 3'非翻訳領域を持つものも存在し、この mRNA は第二の波で翻訳されました。さらに、第二の波で合成された Ewsr1b タンパク質は細胞質ではなく核に集積しました。本研究によって、受精卵が発生を進行するための極めて重要な原理を数多く見出すことに成功しました。

なお、本研究成果は、2026 年 6 月 13 日（土）公開の Cell Reports 誌にオンライン掲載されました。



受精後の翻訳の波。卵は多くの不活性な mRNA を持つ（受精卵）。受精後 1 時間で複数の mRNA が活性化し、この第一の波で合成された Ewsr1b タンパク質は、第二の波の形成を促進する。合成されたタンパク質は、発生の様々な現象を進行させる。

【背景】

動物の卵は、数ヶ月から数十年間生き続ける長寿の細胞です。しかし一方で、卵巣から排卵されて精子と受精すると次の世代の成長を急速に進めなければなりません。つまり、一つの細胞であった卵から次世代を作る胚へと数時間で劇的に変化する必要がある、と言えます。この変化を進めるため、私たちヒトを含めた多くの動物で受精後に数百から数千に及ぶタンパク質の合成が起こることが分かっています。このように大きな変化は捉えられるようになってきましたが、これらタンパク質はいつどこで合成されるのか、タンパク質合成の進行になんらかの制御機構が存在するのかなど、多くのことが謎でした。

1960年代のウニを用いた研究から、卵はメッセンジャーRNA (mRNA) を不活性な、タンパク質を合成しない状態で持つことが発見されました。現在では、魚類・両生類・哺乳類の卵も数千種類の不活性な mRNA を持つことが明らかとなっています。受精後の数時間から種によっては10時間を超えた時間に合成されるタンパク質は、この不活性な mRNA の活性化によって合成されます。しかし、mRNA が活性化し翻訳される仕組みを研究することは難しく、現在なお、この現象がどのように進むのかほとんど分かっていません。また、不活性な mRNA から合成されたタンパク質がどのように発生を進めていくのかについてもよく分かっていませんでした。

【研究手法と成果】

研究グループは、小型魚類のゼブラフィッシュをモデル動物として用い、受精後の2~3時間で活性化する *pou5f3* mRNA について研究してきました。研究グループの以前の研究から、活性化した *pou5f3* mRNA は Ewsr1b と呼ばれる RNA 結合タンパク質と結合することを見出していました (図1)。本研究でははじめに、Ewsr1b タンパク質がどのように働くのかを解析しました。Ewsr1b タンパク質は受精卵ですでに存在すると予想されましたが、予想に反して受精卵に Ewsr1b タンパク質は存在せず、受精後の1時間からその量が増加していくことが示されました (図2)。合成された Ewsr1b タンパク質は、*pou5f3* mRNA が形成する RNA 顆粒^{*2} と共局在しました (図2)。興味深いことに、Ewsr1b が共局在する RNA 顆粒の内部において、Pou5f3 タンパク質の合成が検出されました (図3)。以前の研究で、*pou5f3* の RNA 顆粒は固相様から液相様に変化することが明らかとなっていました。Ewsr1b タンパク質の合成を阻害すると、*pou5f3* mRNA の翻訳活性が下がり Pou5f3 タンパク質の合成量が減少しました。さらに、顆粒は固相様のままでした。したがって、Ewsr1b タンパク質は受精後1時間で合成され、*pou5f3* の RNA 顆粒を液相様に変化させ翻訳を活性化すると考えられます。

受精後1時間で活性化する mRNA が *ewsr1b* mRNA 以外に存在するのかを解析した結果、少なくとも10種類程度の mRNA が同時期に活性化することが分かりました。さらに、受精後2時間では *pou5f3* mRNA を含めた少なくとも20種類程度の mRNA の活性化が見られました。すなわち、翻訳の活性化に第一の波と第二の波があることが見出されました。第一の波で起こる Ewsr1b タンパク質の合成を阻害すると、第二の波で翻訳される mRNA の翻訳活性が下がりました。これらの結果は、第一の波で合成されるタンパク質が第二の波の形成を促進することを示します。さらに、Ewsr1b タンパク質の合成は、受精後3~4時間で起こる転写の開始と形態形成の進行に重要なことが明らかになりました (図4)。

それでは、受精後1時間に起こる第一の波はどのように生じるのでしょうか。ゼブラフィッシュとマウスを用いた研究で、受精直後にタンパク質を分解するプロテアソーム^{*3} が働くことが示されました。本研究で受精後のプロテアソームの働きを阻害したところ、Ewsr1b の合成が阻害されました。すなわち、プロテアソームによって分解されるなんらかのタンパク質が第一の波の形成に重要だ

と考えられました。研究グループは受精直後に分解されるタンパク質として、HuR タンパク質を見出しました。このタンパク質は *ewsr1b* mRNA に結合し、過剰発現すると翻訳を阻害しました。すなわち、HuR は *ewsr1b* mRNA の翻訳を阻害し、受精直後に分解されることでその翻訳の阻害が外れると考えられます。一方で、mRNA の配列を解析した結果、第一の波で翻訳される *ewsr1b* mRNA は 16 塩基と極めて短い 3'非翻訳領域 (UTR) を持つことが明らかとなりました。第一の波で翻訳されるいくつかの mRNA も同様に短い 3'UTR を持ちました。この短い 3'UTR が受精直後の翻訳に重要であることが示唆されました。

HuR タンパク質は、第二の波で翻訳される *pou5f3* mRNA にも結合することが示されました。それでは、*pou5f3* mRNA の翻訳はどのようにして第二の波まで抑制されるのでしょうか。この違いに迫るため、研究グループは Syncrip と呼ばれる RNA 結合タンパク質の働きを解析しました。このタンパク質は、以前の研究で不活性な *pou5f3* mRNA に結合することが示されていました (図 1)。Syncrip タンパク質は受精卵ですでに存在し、*pou5f3* の RNA 顆粒と共局在しました。また、受精後の 2~3 時間でその量が減少しました。Syncrip の過剰発現は第二の波の *pou5f3* mRNA の翻訳を阻害し、反対にノックダウンは第二の波の前に *pou5f3* mRNA の翻訳を促進しました。したがって、Syncrip タンパク質は第二の波まで標的 mRNA の翻訳を抑制すると考えられます。興味深いことに、*ewsr1b* mRNA は約 300 塩基の長い 3'UTR を持つものも存在し、この mRNA は Syncrip タンパク質の標的で第二の波で翻訳されました。

ewsr1b mRNA の 3'UTR の長さの違いは、選択的 3'UTR と呼ばれる転写と共益した仕組みで生じると考えられます。本研究では、長さの違う *ewsr1b* mRNA から合成される Ewsr1b タンパク質の局在と機能も解析されました。その結果は極めて興味深く、短い 3'UTR の mRNA から合成された Ewsr1b は細胞質に局在し翻訳に関わること、長い 3'UTR の mRNA から合成された Ewsr1b は核に局在し同じく核に存在する Pou5f3 タンパク質の局在維持に関わることを示されました。すなわち、3'UTR の長さの違いは翻訳の時期のみでなく、合成されたタンパク質の機能まで決めることが明らかとなりました。長い 3'UTR には、タンパク質を核に輸送する Importin b1 タンパク質が結合し、この結合が核内の局在に重要であることも示されました。

本研究は、卵が受精後に連続した翻訳の波を形成するという、今までに見出されていなかった現象を発見し、この連続した波によって秩序だったタンパク質合成を可能にすることを解き明かしました。その波は mRNA の長さと結合するタンパク質によって精密に制御されており、一連の発生現象の進行に極めて重要でした。さらに、発生を進行させる重要な原理を数多く見出しました。

【今後への期待】

ほぼ全ての生命現象は、タンパク質が必要な時間に必要な場所で働くことで進行します。本研究で示された一連の分子間反応は、多層的な現象を時間に沿って進行させる仕組みとして働くと考えられます。第三、第四の波が存在することも予想されます。本研究成果は、生命現象を進行させる原理と仕組みの解明に多大な貢献を果たすと期待されます。ゼブラフィッシュを用いてもたらされた本知見は、ヒトを含めた多くの生物に共通の原理だと期待されます。本研究成果を発展・応用することで、畜産動物の出生率の上昇・ヒトの生殖医療の進展につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 JP21H02398、JP23K18104、JP24K01952、JP25H02435、JP23KJ0019、九州大学生体防御医学研究所共同研究プロジェクトの支援のもと実施されました。

論文情報

論文名 Alternative 3' UTRs and RNA-binding proteins Ewsr1b, HuR, and Syncrip organize sequential waves of translation to drive embryonic development (選択的 3'UTR と RNA 結合タンパク質、Ewsr1b と HuR、Syncrip は胚発生を進行させるために翻訳の連続した波を形成する)

著者名 佐藤圭祐¹ (研究当時)、Fierro Ludivine¹、杉西杏友¹、眞田崇弘¹、小谷友也^{1,2} (¹北海道大学大学院生命科学院、²北海道大学大学院理学研究院)

雑誌名 Cell Reports (生命科学分野の総合誌)

DOI 10.1016/j.celrep.2026.117557

公表日 2026年6月13日(土) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 准教授 小谷友也 (こたにともや)

T E L 011-706-4455 F A X 011-706-4455 メール tkotani@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://rep-dev.s2.weblife.me/index.html>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

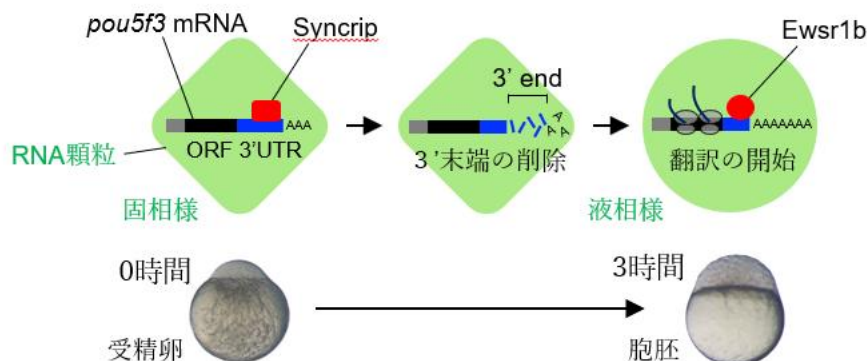


図 1. 受精後の 2~3 時間で活性化する *pou5f3* mRNA の翻訳開始の模式図。 *pou5f3* mRNA は受精卵で固相様の顆粒構造をとる。受精後 2~3 時間でこの顆粒は液相様の顆粒に変化し、翻訳を開始する。以前の研究から、翻訳の活性化前に *pou5f3* mRNA の 3'末端の配列が削減されることが明らかとなった。さらに、抑制型の mRNA に Syncrip タンパク質が結合し、活性型 mRNA に Ewsr1b タンパク質が結合することが示唆されていた。

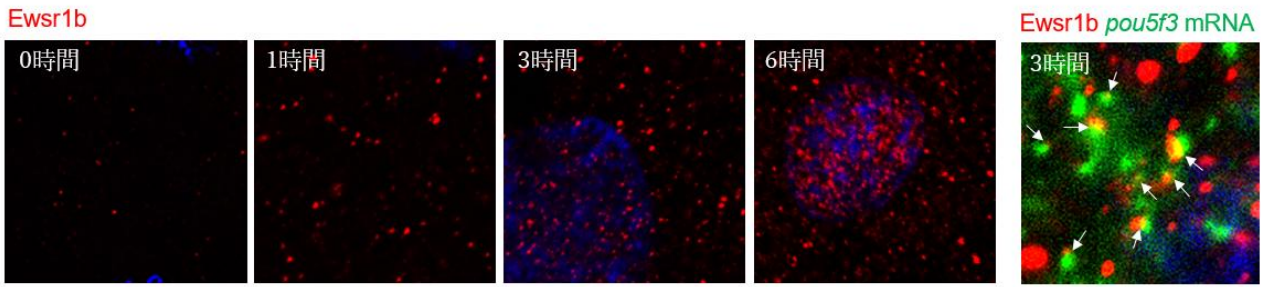


図 2. Ewsr1b タンパク質の合成と *pou5f3* RNA 顆粒との共局在。Ewsr1b タンパク質（赤）は受精卵に存在せず、受精後 1 時間から徐々に合成される。合成された Ewsr1b は細胞質と核（青）の両方に局在する。細胞質の Ewsr1b タンパク質は *pou5f3* の RNA 顆粒（緑）と共局在する。

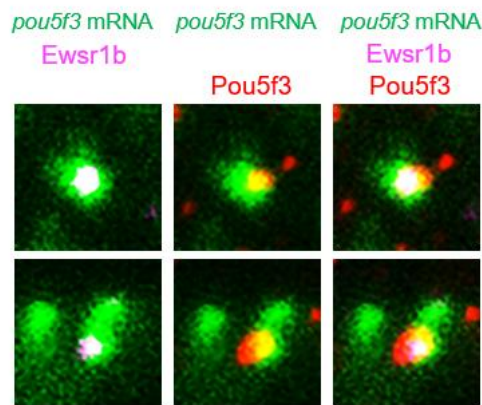


図 3. Ewsr1b タンパク質の局在と Pou5f3 タンパク質の合成。合成された Ewsr1b（マゼンタ）は *pou5f3* の RNA 顆粒（緑）と共局在し、この共局在が起こった顆粒内で Pou5f3 タンパク質（赤）が合成される。Ewsr1b タンパク質が共局在した *pou5f3* RNA 顆粒の 90% 以上で Pou5f3 タンパク質の合成が見られ、Pou5f3 タンパク質が存在した *pou5f3* RNA 顆粒の 90% 以上で Ewsr1b タンパク質が共局在した。

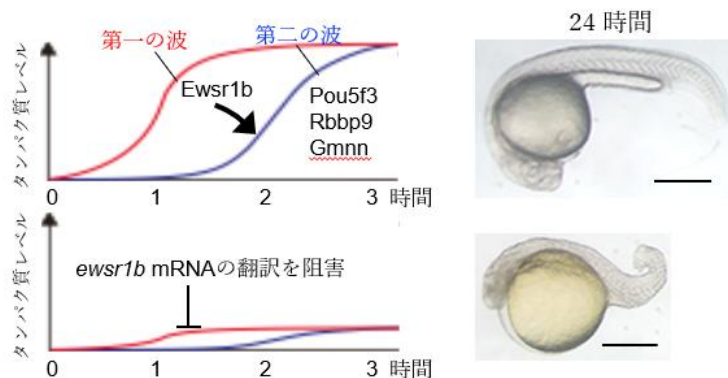


図 4. Ewsr1b タンパク質の合成と第二の翻訳の波の関係。第一の波で合成される Ewsr1b タンパク質の合成を阻害すると、第二の波の翻訳活性が減少する。第二の波が減少した胚は、転写の開始と原腸形成に遅れが生じ、形態形成に異常が起こる。

【用語解説】

- * 1 非翻訳領域 … mRNA 配列のうち、タンパク質をコードする領域を「コード領域」、タンパク質をコードしない領域を「非翻訳領域」と呼ぶ。非翻訳領域は、mRNA の 5' と 3' 末端の両方に存在する。
- * 2 RNA 顆粒 … 複数の RNA 分子が 1 箇所に集まり、顆粒状の構造をとったもの。
- * 3 プロテアソーム … タンパク質を ATP によるエネルギー依存的に分解する巨大複合体。