

配信先:文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関



令和4年3月17日

報道機関 各位

熊本大学

精子の形成に必要な新規遺伝子の発見

ー減数分裂における染色体の合体の仕組みを説明ー

[ポイント]

- 精子が作られる際の減数分裂に働く新しい遺伝子FBX047を特定しました。
- FBX047は相同染色体*1の対合状態の安定化のメカニズムに働くことを発見しました。
- FBX047遺伝子に障害が起きると精子が作られず不妊となることを明らかにしました。

[研究の概要]

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎教授、丹野修宏研究員、竹本一政研究員らのグループは、精子の形成に必要な減数分裂をコントロールする新しい遺伝子FBX047を発見しました。FBX047遺伝子は減数分裂の際に相同染色体の対合状態を安定化するように働くことや、FBX047遺伝子に障害が起きると精子が作られず不妊となることを明らかにしました。これまで、精子が作られる際に生じる二価染色体*2を形成する仕組みの詳細は明らかになっていなかったため、今後の無精子症や精子形成不全を示す不妊症の原因解明などの生殖医療の進展につながる可能性があります。

本研究成果は、米国Cell Press社が刊行する科学学術誌「iScience」のオンライン版に令和4年3月16日(水)に、オンライン公開されました。

また、本研究は以下の支援を受けて行われました。

日本医療研究開発機構 (AMED)

- ・革新的先端研究開発支援事業 (PRIME) 「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域における研究開発課題「疾患モデル動物を用いた生殖可能ライフスパンに関する研究開発 (JP21gm6310021)」

日本学術振興会 (JSPS)

- ・新学術領域研究 (非ゲノム情報複製) 「減数分裂における高次クロマチン構造の確立機構の解明 (19H05743)」
- ・基盤研究 (B) 20H03265
- ・挑戦的研究 (萌芽) 20K21504

【背景】

卵巣や精巣では減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂が行われて卵子や精子が作り出されます。熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎教授のグループは先行研究で減数分裂のスイッチを入れる遺伝子 MEIOSIN を発見しています(2020年2月公表, 参考論文)。MEIOSIN により数百種類におよぶ精子・卵子の形成に関わる遺伝子が一斉に働くことを明らかにしましたが、それらの中には機能未解明のまま、まだ十分に解明されていない遺伝子が多く残されていました。そして、その一つである正体不明の遺伝子 FBX047 は、精巣内での特異的発現パターンや MEIOSIN の制御下に置かれている状況証拠から、減数分裂や生殖発生の過程で何らかの重要な働きを担う可能性が示唆されていました。

【研究の内容】

卵巣や精巣では減数分裂の「相同染色体の対合」と呼ばれる過程で、父方、母方に由来する2本の相同染色体がペアをなして合体した二価染色体を形成することが知られています。この相同染色体の対合は、減数分裂組換えとよばれる DNA 配列情報の交換によって母方 DNA と父方 DNA との間で遺伝情報の部分的な交換が行われるために必須のプロセスで、同じ両親から生まれた兄弟姉妹の子どもの間でも微妙に異なる特徴を持つように遺伝的多様性を生み出す仕組みとして働きます。しかしながら、減数分裂の過程で相同染色体の対合を安定に保つために働く因子やそのメカニズムの詳細は不明な点が多く、その機能破綻は不妊症などの生殖医療とも直結する重要な問題でありながらあまりよく解明されていない課題でした。

同グループの先行研究で、減数分裂の開始因子 MEIOSIN によって数百種類におよぶ精子・卵子の形成に関わる遺伝子が一斉に活性化されることを明らかにしていました。それらの中には機能未解明のまま、まだ十分に解明されていない遺伝子が多く残されていることもわかっていました。今回同グループの丹野修宏研究員、竹本一政研究員らは、そのうちの一つの正体不明の遺伝子 FBX047 についてより詳細な解析を行いました。

遺伝子発現の定量解析や発現パターンの解析により、FBX047 遺伝子は精巣内の精母細胞^{*3}において特異的に発現していることや減数第一分裂の初期のステージで働いていることを突き止めました。さらに質量分析法^{*4}を駆使した解析により、FBX047 は精母細胞において微量かつ一過的に発現して機能を発揮していることが判明しました。そこで、ゲノム編集^{*5}によりオスのマウスの FBX047 遺伝子の働きをなくした疾患モデル動物を作製して検討を行ったところ、精母細胞における減数分裂の過程で、いったんは見かけ上相同染色体の対合が起きるものの、その対合状態が安定に維持できなくなることが判明しました(図1)。その結果、FBX047 遺伝子を欠損した精母細胞は減数分裂組換えがうまく起こらなくなるため、減数分裂のプロセスを完了できずにやがて死滅してしまうことや、精子形成ができなくなり不妊となることが判明しました(図2)。したがって、減数分裂の過程で FBX047 は「相同染色体の対合」状態を安定に維持するメカニズムに必須の役割を果たしていることがわかりました。なお、FBX047 の働きをなくした卵巣では特に影響は出ないことがわかりました。卵巣には FBX047 と同じ働きをする別のバックアップの仕組みが備わっていることが示唆されます。

[今後の展開]

今回の成果は疾患モデル動物を用いた研究により検証されたものですが、FBX047遺伝子はヒトにも存在することがわかりました。ヒトに見られる不妊症は原因が不明とされる症例が多く、今回の発見は、特に無精子症や精子形成不全を示す不妊症の病態の解明に資するものと期待されます。また、MEIOSINの指令下で働くことが予想される他の機能未解明の遺伝子の働きについてはまだ十分に解明されていません。今後、卵子・精子の形成過程におけるこれら他の遺伝子の働きも同時に解明することで、生殖医療に大いに貢献できると期待されます。

[参考論文]

Ishiguro K, 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)

[用語解説]

- *1 **相同染色体** : 同じ遺伝子セットをもつ父方、母方に由来する2本の染色体。
- *2 **二価染色体** : 減数第一分裂時に父方、母方に由来する2本の相同染色体が対合して合体した状態を指す。
- *3 **精母細胞** : 精巣内に存在する精子の元となる細胞で、減数分裂が起きている。
- *4 **質量分析法** : 未知のタンパク質の種類を解析する解析手法。株式会社島津製作所の田中耕一氏がこの技術の開発でノーベル化学賞を受賞したことで知られる。
- *5 **ゲノム編集** : 遺伝子のDNA配列を人為的に書き換えることのできる手法。遺伝子を自在に編集できるため、マウス受精卵にこの操作を行うと、生まれてくる子世代で特定の遺伝子の働きを調べることができる。

[論文情報]

論文名 : FBX047 is essential for preventing the synaptonemal complex from premature disassembly in mouse male meiosis

著者 : 丹野修宏、竹本一政、堀澤(高田)幸、島田龍輝、藤村幸代子、谷直紀、竹田直樹、荒木喜美、石黒啓一郎

掲載誌 : *iScience* 25, 104008, April 15, 2022

DOI: 10.1016/j.isci.2022.104008

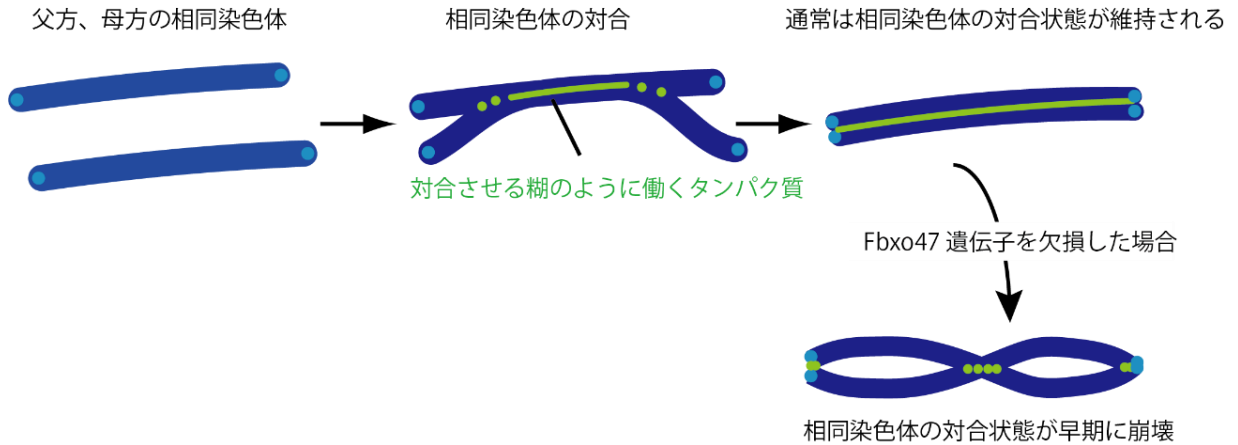


図 1 FBX047 遺伝子を欠損させると相同染色体の対合状態が不安定化する

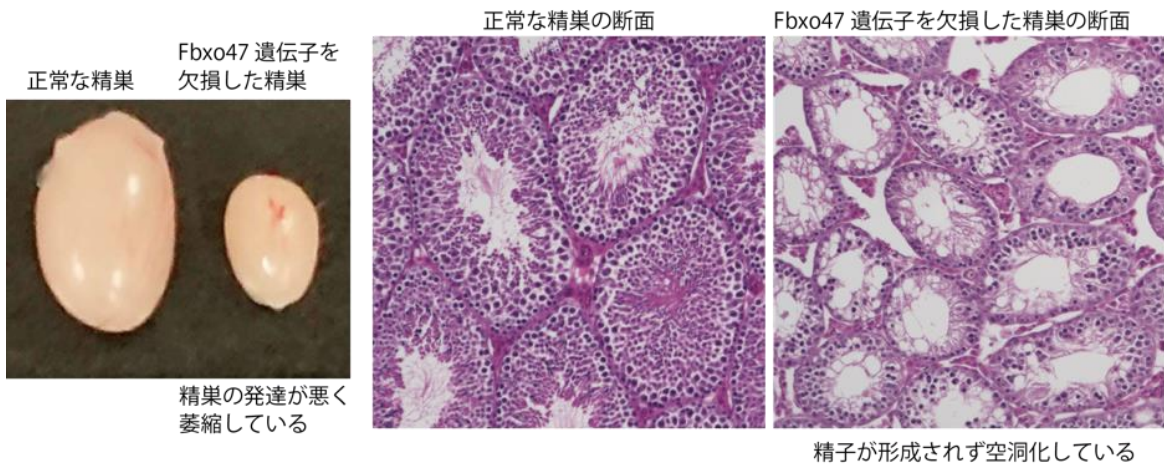


図 2 FBX047 遺伝子欠損マウスは雄性不妊を示す

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

熊本大学 発生医学研究所 染色体制御分野

教授 石黒啓一郎

電話：096-373-6606

E-mail：ishiguro "AT" kumamoto-u.ac.jp

<取材に関すること>

熊本大学総務部総務課広報戦略室

電話：096-342-3269

E-mail：sos-koho "AT" jimmu.kumamoto-u.ac.jp

※E-mail は上記アドレス "AT" の部分を@に変えてください。