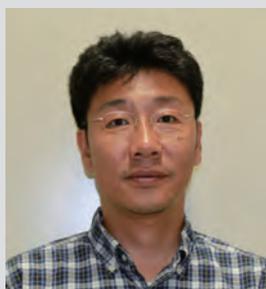


精子無力症の原因となる遺伝子を発見

男性不妊症の適切な治療へ期待



高崎 延佳

たかさきのぶよし
nobu-takasaka@aist.go.jp

糖鎖創薬技術研究センター
創薬技術開発チーム
招聘研究員
(つくばセンター)

GALNTL5 がマウス、ヒトにおいて成熟精子形成に必須な分子であることが示されましたが、精子形成における GALNTL5 の機能についてはいまだ謎が残されたままです。精子細胞内での GALNTL5 と相互作用するタンパク質分子の同定や、マウスにおける *Galntl5* 遺伝子の精巣特異的な発現制御機構を解析することで、GALNTL5 の精子形成における機能や精子形成の分子メカニズムの解明を目指しています。

関連情報：

● 共同研究者

石川 博通、萩生田 純（東京歯科大学市川総合病院）、小倉 淳郎（理化学研究所）、伊藤 千鶴、年森 清隆（千葉大学）、成松 久（産総研）

● 参考文献

N. Takasaki *et al.*: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, (3) 1120-1125 (2014).

● プレス発表

2014年1月9日「精子無力症の原因となる糖転移酵素様遺伝子を発見」

● この研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構の委託事業「糖鎖機能活用技術開発プロジェクト（平成18～23年度）」による支援を受けて行われました。

精子無力症の問題

日本国内で不妊に悩むカップルの割合は6組に1組の割合に上昇しており、男性側が原因となる男性不妊症のおよそ80%が、精子の運動障害(精子無力症)によることが明らかになっています。しかし、医療現場では精子無力症の原因を解明することなく、体外受精などの生殖補助医療が行われています。その一方で、ヒトを含めた哺乳類の精子形成の分子メカニズムはいまだに不明な点が多く、それを解明することが男性不妊症発症の原因究明と適切な不妊治療法の選択につながるものと期待されています。

ヒト GALNTL5 遺伝子変異の影響

私たちは今回、ヒトの精巣で特異的に発現するヒト GALNTL5 遺伝子が正常な精子を形成するために必要不可欠な遺伝子の一つであることを発見しました。ヒト GALNTL5 遺伝子は、pp-GalNAc-T糖転移酵素の遺伝子と酷似し、ヒトの精巣だけで発現する糖転移酵素様遺伝子です。その機能を明らかにするために、*Galntl5* 遺伝子欠損マウスを作成したところ、ヘテロ接合体として *Galntl5* 遺伝子の一方を欠損させたオスのマウス (Ht) が、ヒトの精子無力症と似た症状によって雄性不妊になることがわかりました。さらにヘテロ遺伝子欠損マウスの精

子タンパク質を調べたところ、精子が運動するためのエネルギーを生み出す解糖系酵素タンパク質 (HXK) や、卵子との受精に寄与する先体 (Acrosome) タンパク質 (tACE、NSF) が、正常な精子 (Wt) に比べて著しく減少していることが明らかになりました(図1)。

ヘテロ遺伝子欠損マウスで精子運動障害やさまざまな精子タンパク質の異常が観察されたので、さらに、男性不妊症を発症しているヒト精子を用い、ヒト GALNTL5 遺伝子変異によって発症した精子無力症の症例を調査しました。その結果、図2Aのように、No.9の患者精子(図2A赤枠)では、図1と同様のヒト GALNTL5 遺伝子の変異が原因となる複数のタンパク質が減少していました。この患者の精子と血液細胞中のヒト GALNTL5 遺伝子では、一塩基の欠失がヘテロに存在していました(図2B、C)。この遺伝子変異は母親から遺伝したものであると推測されます。

今後の予定

精子無力症の発症には他にもいくつかの遺伝子が関与していると考えられるため、今後は他の原因遺伝子も可能な限り同定し、それらを簡便かつ迅速に同定する技術開発を目指します。

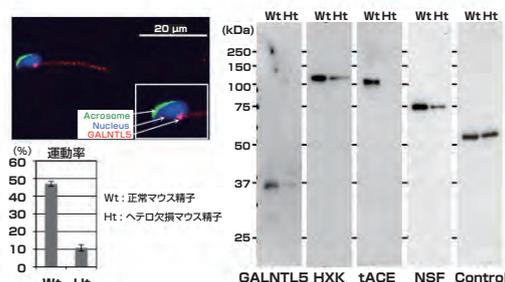


図1 遺伝子改変マウスの精子で観察されるさまざまなタンパク質の異常

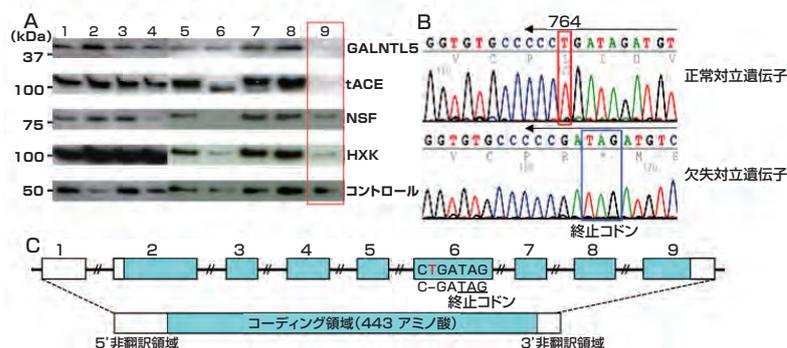


図2 精子無力症におけるヒト GALNTL5 遺伝子変異発症例