

Odf2 遺伝子欠損によるマウス不妊症を世界で初めて発見し治療に成功 ヒトでの応用に期待

千葉大学未来医療教育研究センターの年森清隆 特任教授と千葉大学医学研究院機能形態学・生殖生物学の伊藤千鶴 講師らは、東京大学、生育医療教育研究センター、大阪大学、がん研究会がん研究所、およびサーモフィッシュャー・サイエンティフィックの協力のもと、マウスにおいて Odf2 遺伝子欠損による新しいタイプの不妊症を発見し、その治療に成功して、発症の仕組みを明らかにしました。この研究成果は、2019年10月3日に科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に掲載されました。なお、本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業の支援を受けて行われました。

■ 本研究成果のポイント

- 精子の頭部と尾部（鞭毛）が離断した「精子頭部離断(DDS)」^{注1)}による不妊症は、1949年に哺乳類ではウシで初めて発見されてから、ヒトにも存在することが報告され、「DDS症候群」と呼ばれてきました。頭部と鞭毛が離断した精子は、世界保健機構 WHO のヒト精液診断指針にて「死んだ精子」と定義され、生殖補助医療では使われませんでした。
- 本研究グループでは、鞭毛の頸部と中間部が離断した精子をもつ不妊マウスを作成して調べたところ、精子の離断した鞭毛は動き、頸部付きの頭部は動けないものの75%以上は生きていたことがわかりました。さらに離断した頭部を卵細胞質内に注入することで、マウスが妊娠し、出産できたことから、不妊治療が可能であることがわかりました。
- さらに詳しい解析を行ったところ、Odf2 遺伝子が半分欠損したヘテロタイプの雄のみで不妊が起こっていることを突き止め、この不妊原因遺伝子からなる精子頭部離断による不妊症を Odf2-DDS と命名しました。Odf2-DDS による不妊症はマウスにおいて治療可能であることを世界で初めて示しました。
- ヒトにおいて Odf2-DDS による不妊症が確認できれば、離断した頭部を使うことで治療の可能性が開けることが期待されます。

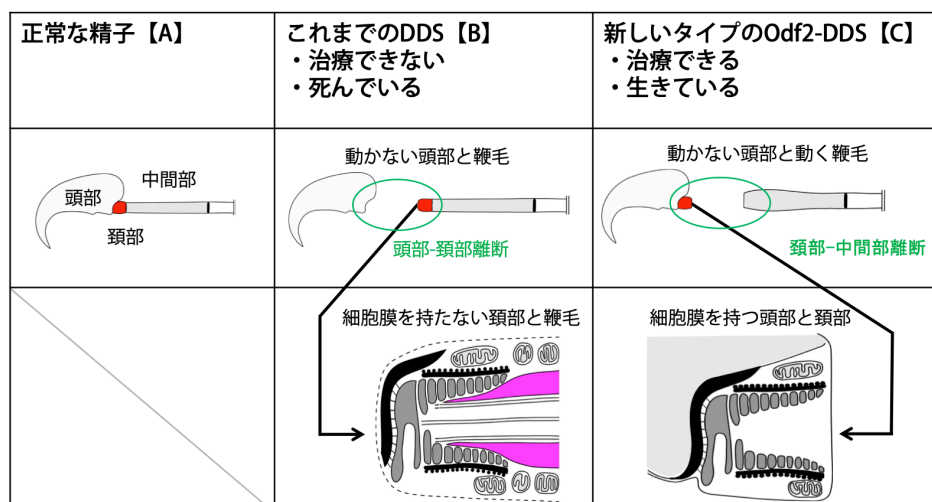


図1 マウス精子頭部離断 (DDS) による不妊症発症の模式図。【A】、正常。【B】、DDS。【C】、Odf2-DDS。Odf2 遺伝子のハプロ不全が起こると、頸部と中間部を結合している部分（緑丸の部分）にある Odf2 遺伝子によって合成される Odf2 タンパク質からなる中間部と鞭毛の間が弱くなり離断することによって、頸部（赤）が付着した頭部と鞭毛ができる。この頸部のついた頭部は細胞膜に覆われており、生きています。

■ 研究の背景

精子の頭部と頸部（頭部と尾部を結合する鞭毛の基部）の間が離断する、精子頭部離断(DDS)は1949年にウシで初めて発見され、その後、ヒトを含めて哺乳類に広く存在していることが報告され、DDSが原因で不妊症に至る症状はDDS症候群と呼ばれています。DDS症候群がヒトの不妊症に占める割合は不明であり、また発症メカニズムもわかっていません。

最新の世界保健機構のヒト精液診断指針では、頭部と鞭毛が離断した精子は「死んだ精子」と定義されており、不妊治療をはじめとするヒト生殖補助医療には使うことができませんでした。

これまでの研究で、哺乳類の精子の鞭毛には、細胞分裂に関係する中心体タンパク質と細胞骨格タンパク質である外側粗大線維鞘と呼ばれる特有の構造があることが知られており、それらのタンパク質合成に関わるOdf2遺伝子が着目されてきました。しかし、この遺伝子と不妊症の関係については、これまで明らかになっていませんでした。

■ 研究の成果

本研究グループは、Odf2遺伝子が完全に欠損したホモタイプのマウスを作る過程で、キメラマウスから、Odf2遺伝子が半分欠損したヘテロタイプのマウス（以下、Odf2ヘテロマウス）を作成しました。このOdf2ヘテロマウスの雄は完全な不妊で、正常な精子は存在していませんでしたが、その精液には、動かない頭部と動く鞭毛が混在していたことから、これまで報告されていた完全に死んだ頭部離断（DDS）による不妊症とは異なる、新しいタイプの不妊症があるのではないか、という仮説を立てました。

そこで、キメラマウスのオスの精子から動かない頭部を顕微授精して作成したOdf2ヘテロマウスの不妊症の仕組みを解明するために、生化学的にタンパク質量を定量的に解析する方法（定量的ウェスタンブロッティング法）によって、精子鞭毛を構成するタンパク質（Odf2タンパク質）の量を定量的に調べました。その結果、Odf2ヘテロマウスではOdf2タンパク質の量が減少しており、他の鞭毛タンパク質は減少していないことが明らかになりました。このことからOdf2ヘテロマウスでは、Odf2タンパク質の量が減少すること（ハプロ不全）によって、精子鞭毛の頸部と中間部の結合が弱くなるために精子頭部離断（DDS）が起これ、不妊症が発症していると考えられました。この結果により、新しいタイプの不妊症であることが証明され、Odf2遺伝子欠損によるOdf2タンパク質量の減少によって起こる不妊症を、Odf2-DDSと命名しました。

	正常な精子【A】	異常な精子	
野生型	97.5%	2.5%	頭部が頸部鞭毛と離断 100% DDS、【B】
			頭部と頸部が鞭毛と離断 0%
ODF2ヘテロマウス	0.3%	97.7%	頭部が頸部鞭毛と離断 0.6%
			頭部と頸部が鞭毛と離断 99.4% Odf-DDS、【C】

表1 野生型とODF2ヘテロマウスにおける正常な遺伝子と異常な遺伝子の割合と各異常な遺伝子における離断部位の違い

さらに、Odf2 ヘテロマウスの精子を詳細に調べたところ、Odf2-DDS の離断した頭部は全く動くことができないものの生きていることが確認でき（図1と表1中の【C】）、この不妊症がこれまでの DDS（図1と表1中の【B】）とは異なることを示す確定的な証拠も得ました。

■ 今後の展開

研究チームは、マウス実験にて Odf2 遺伝子が半分だけ欠損したヘテロ個体では、雄雌ともに生存でき、成長したことを確認しました。雌では何も起こりませんが、ヘテロ雄では精巣の精子形成過程に障害が起こり、精子にハプロ不全が起こりました。その結果、精子頭部離断が起こり、不妊となりました。しかし、マウスにおいて Odf2-DDS による不妊症は治療可能であることを示すことができました。マウスとヒトの Odf2 遺伝子は 96%同じで、マウス Odf2-DDS に似たような DDS 症候群は、ヒトでも報告されています。今回、マウスにて Odf2-DDS による不妊症を治療することができました。将来、ヒトにおいても Odf2-DDS が原因とされる不妊症が見つければ、顕微授精法によって治療の可能性が開けると期待されます。

■ 用語解説

注1) 精子頭部離断(DDS; decapitated and decaudated spermatozoa) : 1949年に初めて報告されて以来、電子顕微鏡の解析で精子の頭部と頸部（鞭毛の基部）の間で離断することが知られていた。DDS を起こす遺伝子は、2018年にヒト Hook1 遺伝子変異でも起こることが報告されているが、殆ど判っていない。

■ 研究プロジェクトについて

本研究は以下の支援を受けて行われました。

- 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST) 「鞭毛・繊毛をターゲットとする細胞の構造生命科学」
- 日本学術振興会 科研費 19K09665 「遺伝子改変動物を用いた雄性不妊症発症の分子細胞学的解明と臨床への応用」

■ 論文情報

- 論文タイトル: “Odf2 haploinsufficiency causes a new type of decapitated and decaudated spermatozoa, Odf2-DDS, in mice” (Odf2 遺伝子のハプロ不全はマウスで新しいタイプの精子頭部鞭毛離断による不妊症を起こす)
- 雑誌名: Scientific Reports
- DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50516-2>

本件に関するお問い合わせ

〈研究に関すること〉

年森 清隆 (トシモリ キヨタカ)

千葉大学未来医療教育研究センター・特任教授

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学未来医療教育研究センター

(研究連絡先: 大学院医学研究院機能形態学・生殖生物医学)

Tel : 043-226-2020 Fax : 043-226-2020、E-mail : ktoshi@faculty.chiba-u.jp

〈報道担当〉

千葉大学亥鼻地区事務部総務課企画係 白崎

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel : 043-226-2841 Fax : 043-226-2005、E-mail: inohana-koho@chiba-u.jp