

第20回 麻布大学 生殖・発生工学セミナー

精子形成における細胞間結合 —精原細胞由来の全生殖細胞はなぜつがなっているのか？ —という疑問から研究は始まった—

岩森 督子

九州大学大学院 医学研究院 実験動物学分野

精巣には生殖細胞同士をつないでいる Intercellular bridge (ICB、生殖細胞間架橋) という構造がある。私がこの構造を知ったのは、2006年、米ベイラー医科大学 Prof. Martin M. Matzuk 氏 (愛称 Marty) のラボに留学した時である。

日本では少子高齢化が課題だが、世界に目を向けると人口爆発とそれに伴う絶対的食料不足が地球規模の課題である。特に人口爆発は女性用経口避妊薬や避妊具などの対策があるにも関わらず、一向に解決されない問題である。

Marty はその打開策の一つとして男性用経口避妊薬開発を目的に、雄性不妊に関与する精巣特異的な遺伝子の探求を始めた。すなわち、ノックアウトマウスを作製し、不妊の表現型になった遺伝子に対して、その機能を阻害するような低分子化合物 (避妊薬) を探求するという研究であった。私もこの一連の研究に携わったが、Marty の本来の目的である避妊薬の探索よりも当初ターゲットとなった構造体である ICB 自体に興味を持ち、6年半の留学を終えて九州大学に赴任した後、ICB を含む精子形成に関与する細胞間結合に着目した基礎研究を始めることになる。

精巣では精細管基底膜状に位置する一つの精原細胞 (精子幹細胞) から派生してくる全ての生殖細胞が ICB で結合したまま増殖を続け、精細管管腔内へと精子を遊離する。1950年代には既に電子顕微鏡で ICB の存在は発見されていたが、生殖細胞の体外培養が困難であること、さらに ICB が微細構造であるということから研究が進まず、2000年代になっても、その存在意義は生殖細胞間のシンクロナイゼーショ

ンに機能するに違いないという憶測のみであった。2006年、Marty らは *in silico* 解析で見つけた精原細胞で発現する精巣特異的遺伝子 TEX14 が ICB に局在し、そのノックアウトマウスでは ICB が欠損し、雄性不妊になったことを報告した。こうして、ICB は精子形成に必要な不可欠な構造体であることが分かった。その性質から、TEX14 を雄性避妊薬のターゲット遺伝子として注目し、機能阻害低分子化合物の探求を行ったがうまくは行かなかった。その他の遺伝子をターゲットに新薬の開発を目指した研究は続けられ、現在、Marty 率いる Drug Discovery Center で研究が続けられている。私は留学時、幸運にも TEX14 の ICB 形成維持を司る分子機構のコアな部分を解き明かし、さらに新規 ICB タンパク質として RBM44 も同定した。しかし、ICB の存在意義は未だに明らかになっていない。私は2012年に帰国後、基礎研究として、ICB を含む精子形成に関与する細胞間結合群に着目し、その分子構造、形成メカニズムを解明することを目的に研究を開始した。ICB は環状であり、精子形成過程において、その直径や構成タンパク質がダイナミックに変化する事が分かってきた。ICB は均一な良質の精子を産出するために、細胞内環境や成熟ステージを進めるタイミングを合わせているのだろうと予想した。しかし、その証明は容易ではない。近年、プロテオミクス解析技術を用いて、精巣内細胞間結合の一つである Ectoplasmic Specialization (EPS) の新規構成遺伝子として KIAA1210 を報告した。また、KIAA1210 や ICB タンパク質 RBM44、MKLP1 を含む研究から、精子形成過程において ICB や、別

の精巣内細胞間結合である血液精巣関門 (Blood testis barrier; BTB)、さらにその近傍に形成されるEPSが相互に連携している可能性が示唆されつつある。しかし、精子形成はステージごとにダイナミックに変化するため、組織切片など一点の静止画による解析では限界がある。そこで、現在、それぞれの構造体に発現する特有の遺伝子を蛍光標識したマルチカラートランスジェニックマウスを作製すべく、CRISPR/Cas9

システムを用いてES細胞のゲノム上で複数の遺伝子にノックインを行っている。

研究成果は精子形成に関連した基礎研究の重要な知見となるだけでなく、不妊原因追求や新規治療法探索、家畜繁殖における良質種の大量生産や絶滅危惧種保存など幅広い応用が期待できる。講演では精巣内細胞間結合の基礎から最新の研究成果まで紹介する。