



平成26年6月26日

突然変異マウスを用いて不妊の原因遺伝子を解明

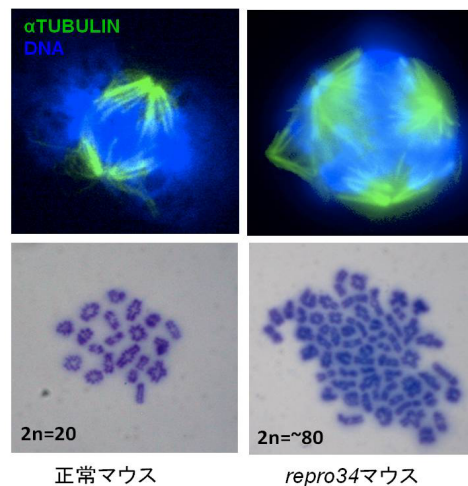
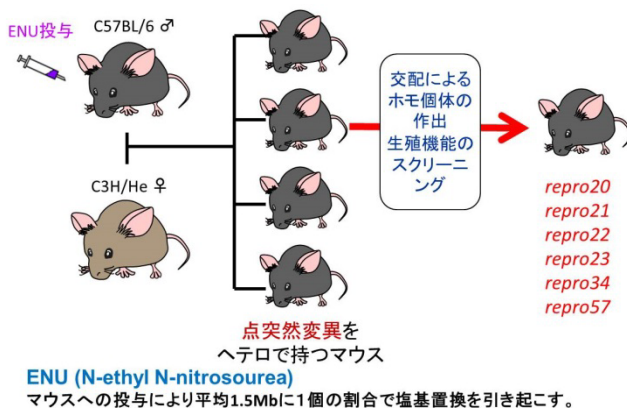
生殖細胞の発生と分化の分子機構を明らかにすることは生命科学の重要な課題であるだけでなく、ヒトの不妊症や産業動物の繁殖障害等への対処や、有害野生動物の繁殖制御にも不可欠です。

岡山大学大学院環境生命科学研究科（農）国枝哲夫教授らのグループと米国のジャクソン研究所の国際共同研究グループは、変異原性物質により誘発された突然変異により精子や卵などの生殖細胞の分化に異常を呈するミュータントマウスを用いて、生殖細胞の発生、分化や配偶子（精子および卵）の形成に不可欠な新たな遺伝子を同定し、これらの遺伝子の機能が失われると不妊となることを明らかにしました。

本研究成果は、人の不妊症の原因解明や治療法の確立等、様々分野に貢献することが期待されます。

岡山大学大学院環境生命科学研究科（農）国枝哲夫教授らのグループは米国のジャクソン研究所との共同研究により、生殖細胞の発生、分化や配偶子（精子および卵）の形成に不可欠な新たな遺伝子を発見しました。ジャクソン研究所により作出された、ENUという変異性薬剤の投与により引き起こされた遺伝子の突然変異により精子形成不全や生殖細胞の欠損により不妊となった突然変異マウスマウスの解析から、これらのマウスの不妊の原因が、*Rev7* 遺伝子や *Tdrd12* 遺伝子といった細胞のDNAを損傷から守る働きのある遺伝子に生じた突然変異であることを明らかにしました。また、これら以外にも、*Tmem48* という細胞の核膜を構成するタンパク質の遺伝子等のいくつかの遺伝子も、正常な精子や卵の形成に不可欠であることを明らかにしています。

ENU誘発突然変異による生殖機能異常マウスの作出



正常マウス repro34マウス

*repro34*マウスの精母細胞では、減数分裂の進行中に多核化が生じ、分裂中期では多数の極をもつ異常な紡錘体が形成される。その結果分裂の進行は阻害され、精子形成は停止する(上)。正常マウスでは20対の染色体を持つのにに対し、その2倍あるいは4倍の染色体が観察されている(下)。



PRESS RELEASE

本研究の結果は、このような生殖機能に異常を呈する突然変異マウスを用いることで、不妊の原因となる遺伝子を効率的に同定できることを示しており、私たちは、今後もこれらのマウスを用いて不妊に関わる新たな遺伝子を同定する予定です。

現在出産を望む10組に1組以上の夫婦が不妊症により子供を設けることができないといわれ、また、家畜では繁殖障害の発生率は近年大きく上昇し、産業上の大きな問題となっています。これらの生殖機能の異常の多くは、配偶子や生殖細胞の発生分化の異常に起因していることから、本研究プロジェクトの成果は、これらの不妊症や繁殖障害の原因を解明し、治療法を確立することにも大きく貢献することが期待されます。また、現在全国で深刻化している野生動物による農林業への被害に対処するためには、動物の繁殖制御法の確立にも不可欠となっていますが、この分野への貢献も期待されます。さらに生命の連続性を維持する上で最も重要な細胞である生殖細胞の発生と分化に関わる分子機構を解明するという生命科学における重要な課題にも大きく貢献することは間違いありません。

本研究は日本学術振興会 頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム「若手研究者の研究能力向上を実現する生殖生命科学に関する国際共同研究」(H24～H26年度、予算総額5,600万円)として実施され、これまでに下記の論文としてその成果を発表しています。

1. Tudor domain containing 12 (TDRD12) is essential for secondary PIWI interacting RNA biogenesis in mice. Pandey RR, Kunieda T, Yamanaka S, Pillai RS. et. al. Proc Natl Acad Sci U S A. 110(41):16492-16497. 2013.
2. A mutation in the nuclear pore complex gene Tmem48 causes gametogenesis defects in skeletal fusions with sterility (sks) mice. Akiyama K, Kunieda T. et. al. J Biol Chem. 288(44):31830-31841 2013.
3. A missense mutation in Rev7 disrupts formation of Pol ζ , impairing mouse development and repair of genotoxic-agent-induced DNA lesions. Khalaj M, Kunieda T. et. al. J Biol Chem. 289:3811-24. 2014.
4. NPPC/NPR2 signaling is essential for oocyte meiotic arrest and cumulus oophorus formation during follicular development in the mouse ovary. Kiyosu C, Tsuji T, Kunieda T. et. al. Reproduction.144:187-193.2012.
5. t-SNARE syntaxin2 (STX2) is implicated in intracellular transport of sulfoglycolipids during meiotic prophase in spermatogenesis Fujiwara Y, J., Kunieda T. et. al. Biol Reprod. 88:141. 2013.



＜お問い合わせ先＞

岡山大学大学院環境生命科学研究科（農）

教授 国枝哲夫

（電話番号）086-251-8314

（FAX番号）086-251-8388