

突然変異マウスを用いて不妊の原因遺伝子を解明

岡山大学大学院環境生命科学研究科
国枝哲夫

研究の背景

- ・子供を望む夫婦の10組に1組以上が、不妊により子供をもうけられない。
- ・動物では、近年繁殖性が大きく低下し、畜産業上の大きな問題となっている。
- ・野生動物による農林業への被害軽減には、繁殖の制御が不可欠。
- ・発展途上国における人口の爆発的増加を抑制するためには効果的な避妊法の開発が不可欠



配偶子(精子、卵)形成を中心とする生殖機能のメカニズムを解明し、それらを制御する技術を開発することが必要とされている。

疾患モデル動物

ヒト疾患と類似した病態を(遺伝的に)呈する実験動物

病因、病態の解明、治療法の確立に貢献

NOD 糖尿病自然発症マウス

SHR 高血圧自然発症ラット

WHHL 動脈硬化自然発症ウサギ

生殖機能異常突然変異マウス(不妊症モデルマウス)

遺伝的要因により生殖機能に異常を持つマウス

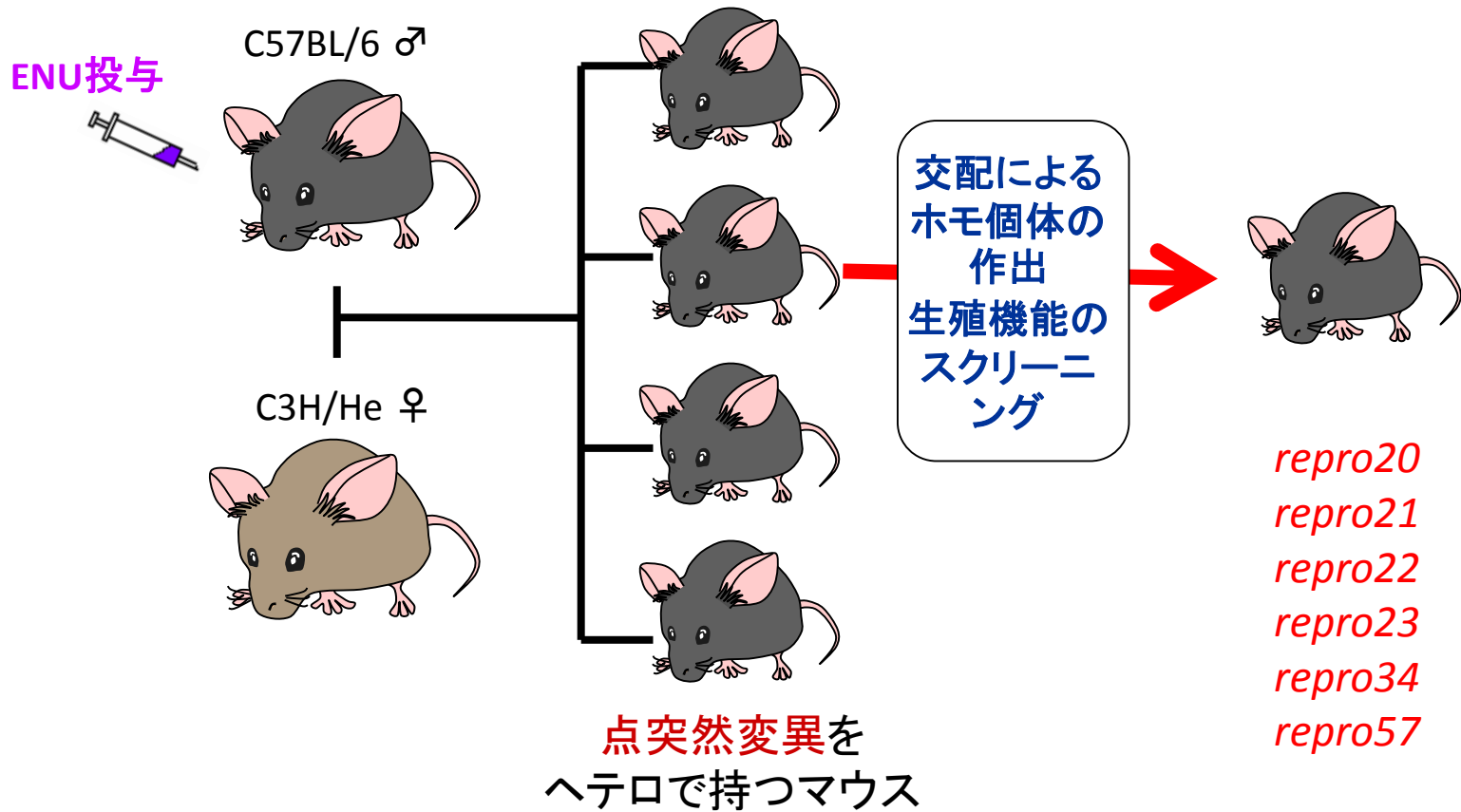
配偶子(精子、卵)の形成異常、
排卵異常、受精異常、生殖行動の異常



生殖機能に関わる分子メカニズム
の解明とその応用



ENU誘発突然変異による生殖機能異常マウスの作出 (米国ジャクソン研究所)



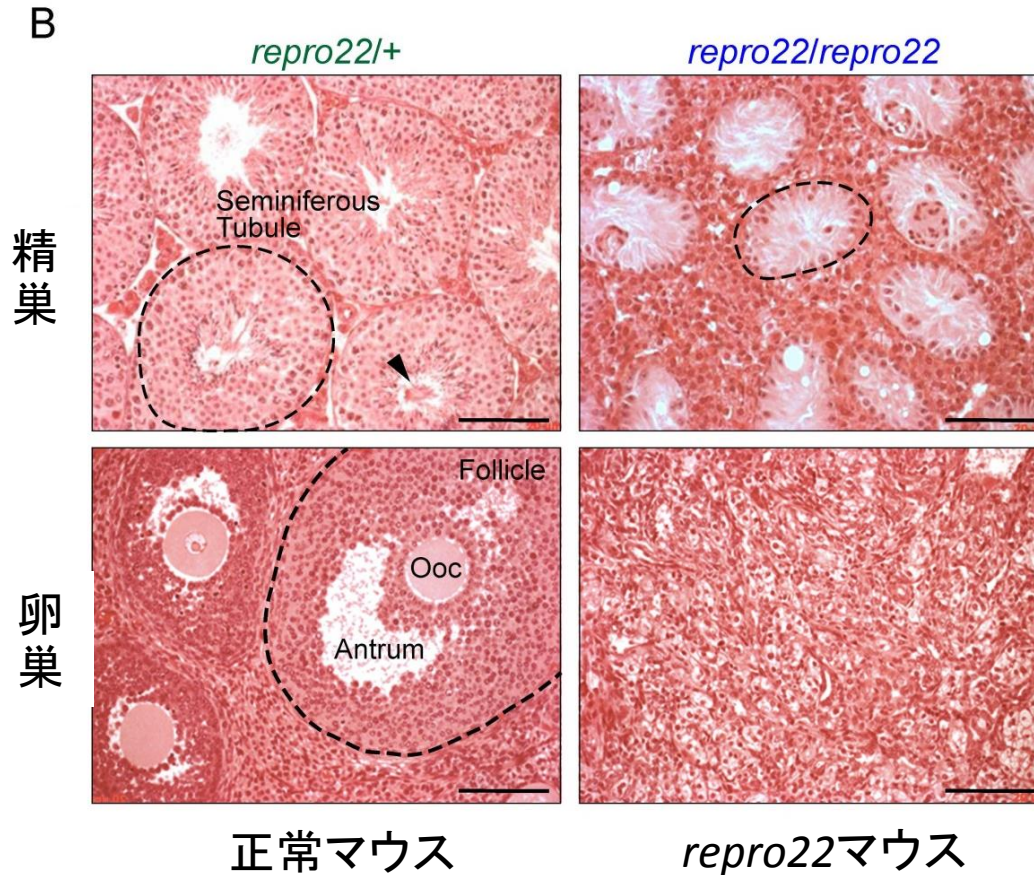
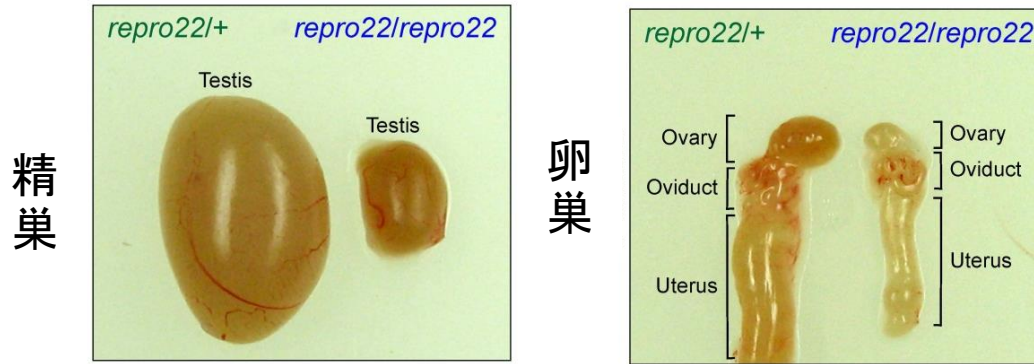
ENU (N-ethyl N-nitrosourea)

マウスへの投与により平均1.5Mbに1個の割合で塩基置換を引き起こす。

生殖機能に異常を呈する突然変異マウス

系統	動	表現型	原因遺伝子
CN		軟骨形成不全症、雌雄とも不妊、排卵障害	<i>Npr2</i>
SKS		椎骨形成異常、雌雄とも不妊、精子形成異常	<i>Tmem48</i>
JG		椎骨形成異常、雄性不妊、精子形成異常	?
Tht		椎骨形成異常、初期発生異常	<i>Cenpa</i>
Lbab		軟骨形成不全症、雌雄とも不妊	<i>Nppb</i>
Dwg		矮小、白内障、不妊、毛色異常	<i>Ggt1</i>
Ocd		矮小、骨形成異常、不妊	?
Repro20		精子の運動性および形態の異常	?
Repro21		精子の運動性および形態の異常	?
Repro22		生殖細胞の増殖、分化異常	<i>Rev7</i>
Repro23		精子形成異常	<i>Tdrd12</i>
Repro34		精子形成異常	<i>Stx2/Epm</i>
Repro57		精子形成異常	<i>Rnf212</i>

repro22 マウスの精巣、卵巣では生殖細胞が完全に欠損している。



repro22 マウスの細胞は、DNA損傷誘発剤に対する高い感受性を示す

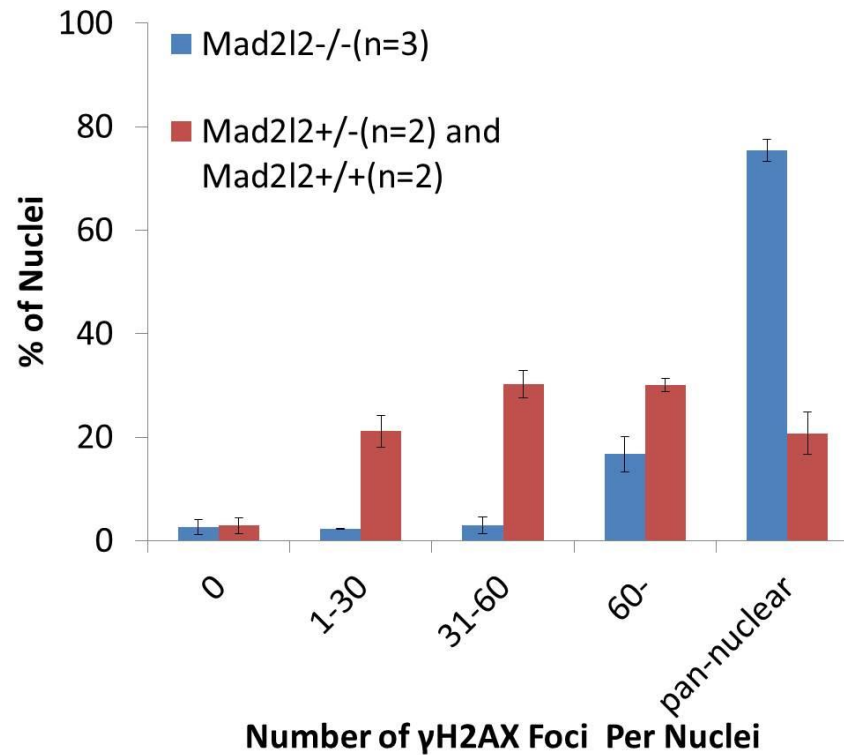
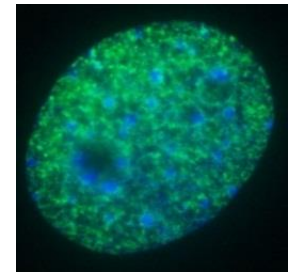
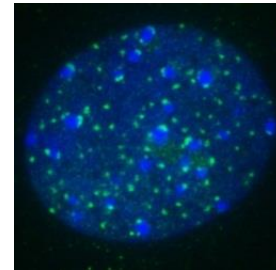
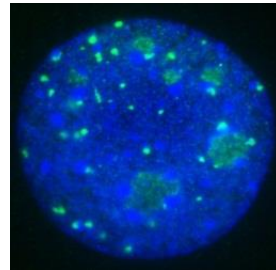
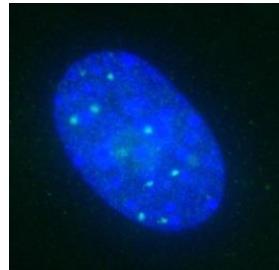
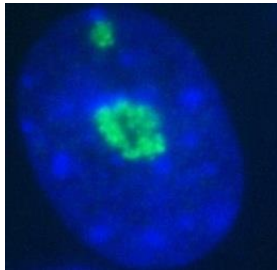
0

1-30

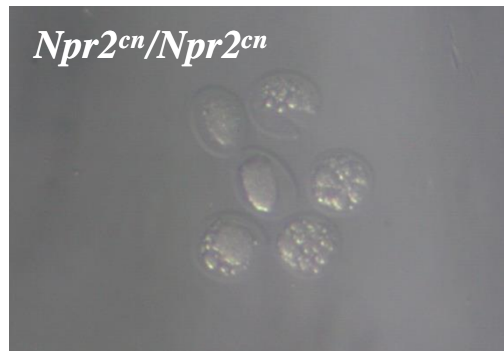
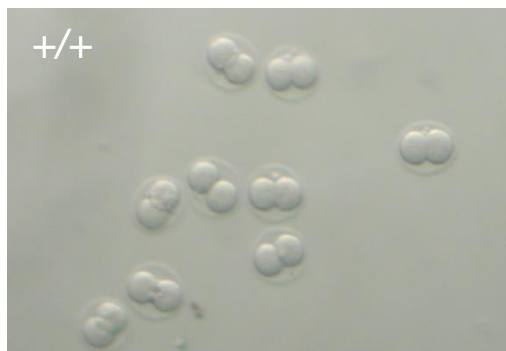
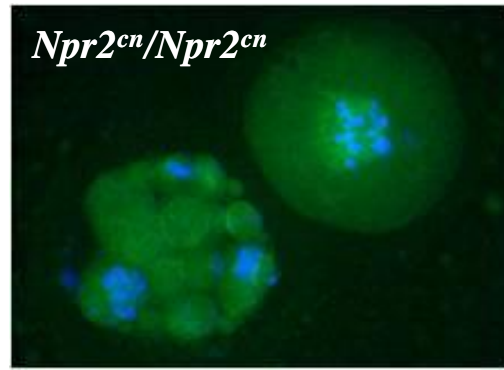
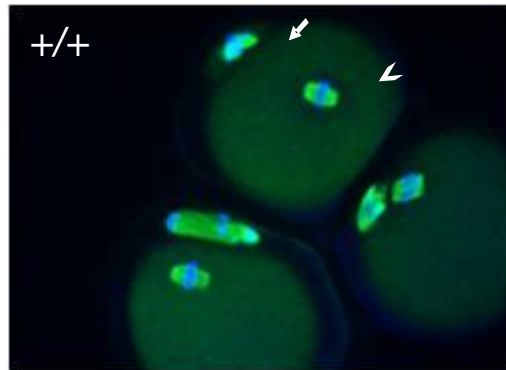
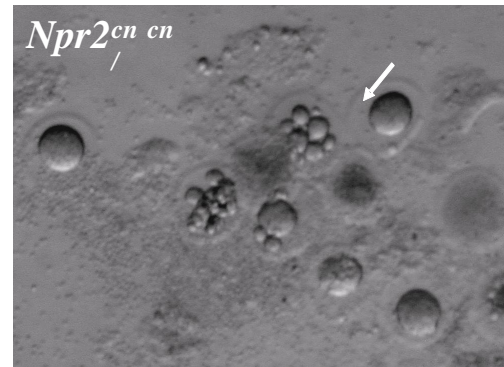
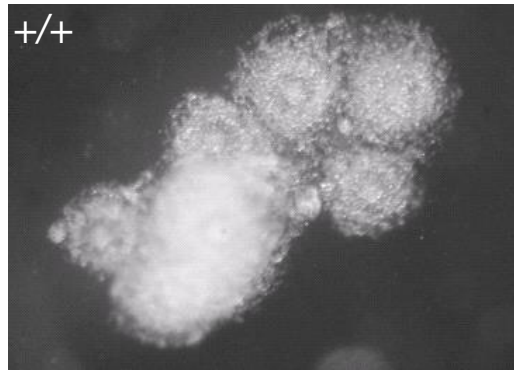
31-60

61-

Pan-nuclear



CNP受容体を欠損したマウスでは卵は変性し、受精できない



正常マウス

CNマウス

まとめ 本研究の成果と意義

1. 突然変異マウスを用いて、配偶子形成に関わる新たな遺伝子を同定した。
 - ・生殖細胞のDNAを損傷から守る機能を持つ*Rev7*、*Tdrd12*などの遺伝子は生殖細胞の発生と分化に重要な役割をもつ。
 - ・減数分裂における染色体の移動や組換えに関与する*Tmem48*、*Rnf212*の異常により、正常な精子あるいは卵は形成されなくなる
 - ・生理活性物質であるCNPおよびその受容体の機能が失われると受精能のある卵が排卵されない。
2. これらの成果は、ほ乳類における配偶子形成と生殖機能の分子メカニズムの解明に大きく貢献するだけでなく、以下の様な応用的意義がある。
 - ・ヒトの不妊症の原因解明と治療法の開発
 - ・動物の繁殖性改善による家畜生産性の向上
 - ・野生動物の生殖制御法の開発による獣害被害の軽減
 - ・効果的で簡便な避妊法の開発