



精子の先体反応を制御するタンパク質の同定

微生物病研究所 遺伝子機能解析分野

准教授 宮田 治彦

<https://researchmap.jp/hmiyata>

教授 伊川 正人

<https://researchmap.jp/read0054910>

研究の概要

精子の頭部には先体と呼ばれる小胞が存在する。先体反応は、先体の膜が精子細胞膜と融合し、先体の内容物を放出する開口分泌である（図1）。先体反応は受精に必須の反応であるが、その制御機構は不明であった。本研究では線虫精子の開口分泌に必須なタンパク質である FER-1 に着目した。マウスに存在する6種類の FER-1 様タンパク質のうち、機能未知であった FER1L4、FER1L5、FER1L6 の欠損マウスをそれぞれ作製したところ、FER1L5 が先体反応と雄マウスの生殖能力に重要であることが明らかになった（図2）。

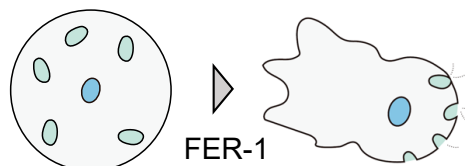
研究の背景と結果

射出されたばかりの精子には受精能がなく、雌性生殖路を移行する間に先体反応と呼ばれる開口分泌を起こすことが卵子との受精に必須である。先体反応では精子頭部に存在する小胞（先体）の膜が精子細胞膜と融合することによって先体内容物が放出されるが、その制御機構については長年不明であった。本研究では、線虫精子の受精に必須なタンパク質である FER-1 に着目した。ヒトやマウスの精子とは異なり、線虫の精子はアメーバのように仮足と呼ばれる突起を伸長して運動する。仮足の伸張には開口分泌が関与しており、FER-1 はこの開口分泌に必須なタンパク質として同定された。マウスには FER-1 様タンパク質が6種類存在しているが、その中で DYSF は筋ジストロフィー、OTOF は難聴、MYOF は筋細胞の融合に関与することが知られている。一方、FER-1 様タンパク質が哺乳類精子の機能に関与するのかわかりませんでした。そこで FER-1 様タンパク質の中で機能が不明であり、さらに精巣で強く発現する FER1L4、FER1L5、FER1L6 についてそれぞれ欠損マウスを作製した。作製した欠損雄マウスを野生型の雌マウスと交配させたところ、FER1L5 のみが雄マウスの生殖能力に重要であることが分かった。FER1L5 欠損精子の形態や運動性に明らかな異常は見つからなかったが、体外受精を行っても FER1L5 欠損精子は卵子と受精しなかった。さらに解析したところ、雌性生殖路内の FER1L5 欠損精子では先体反応が起こらないことが分かった。細胞内のカルシウム濃度を上昇させ強力に先体反応を誘起するカルシウムイオノフォアを添加しても、FER1L5 欠損精子では先体反応が起こらないことも分かり、FER1L5 が先体反応に必須であることが明らかになった。

研究の意義と将来展望

FER1L5 の欠損精子ほど先体反応が起こらない表現型はこれまで報告されておらず、FER1L5 の同定が先体反応の制御機構解明の突破口になると考えられる。また、線虫 FER-1 の機能解析によって、哺乳類精子の先体反応に関する新たな知見が得られることも期待される。世界では成人人口の約6人に1人が不妊を経験しており、その半分は男性に起因すると言われている。FER1L5 はヒト精子にも存在することが知られているため、FER1L5 の機能不全が男性不妊の原因となる可能性がある。FER1L5 による先体反応制御機構の理解は、男性不妊の病態解明や新たな診断・治療法の開発に繋がると期待される。

線虫精子の活性化



マウス精子の先体反応

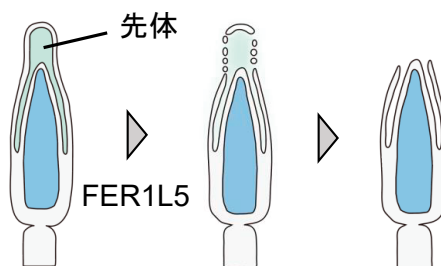
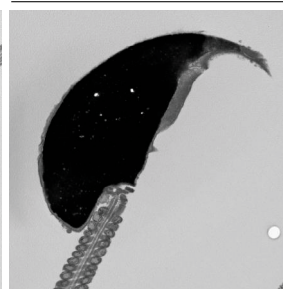
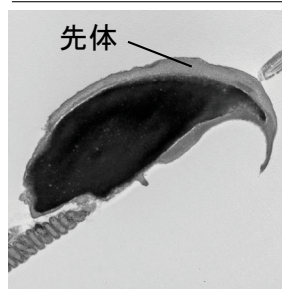


図1. 線虫精子とマウス精子における開口分泌

先体反応誘起前

先体反応誘起後

野生型精子



FER1L5欠損精子

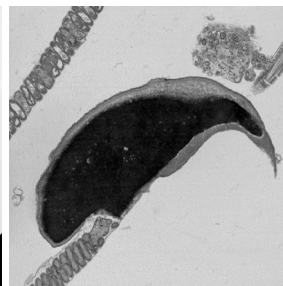
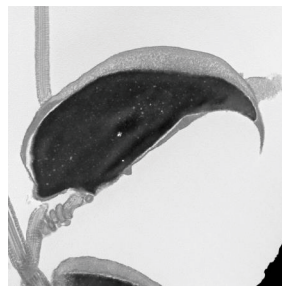


図2. FER1L5欠損精子では先体反応が起こらない

特 許

論 文

参考URL

キーワード

Morohoshi, Akane; Miyata, Haruhiko et al. Testis-enriched ferlin, FER1L5, is required for Ca^{2+} -activated acrosome reaction and male fertility. Science Advances. 2023, 9 (4), eade7607. doi: 10.1126/sciadv.ade7607<https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>

男性不妊、精子、先体反応、エキソサイトーシス