

報道機関 各位

熊本大学

雄性不妊にかかわる新規の遺伝子を発見

—精子形成の減数分裂に熱ショック因子が関与するメカニズムを明らかに—

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎教授、大学院医学教育部博士課程 4 年次の吉村早織大学院生及び島田龍輝助教のグループは、精子形成において減数分裂のプログラムの終結を制御する新しい遺伝子を発見しました。これまで、精子が作られる際に、減数分裂のプログラムに関わる遺伝子の発現を不活性化させる仕組みの詳細は明らかになっていなかったため、今後の無精子症や精子形成不全を示す不妊症の原因解明など生殖医療の進展につながる可能性があります。

本研究成果は、日本時間 2024 年 4 月 29 日(月) 18 時(ロンドン時間 4 月 29 日 10 時)に、Springer Nature 社が刊行する科学学術誌「Nature communications」のオンライン版に掲載されました。本研究は文部科学省 科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて、熊本大学生命資源研究・支援センター及び徳島大学先端酵素学研究所との共同で実施したものです。

【ポイント】

- 精子が作られる際に減数分裂進行のコントロール役として働く遺伝子「HSF5」を特定しました。
- HSF5遺伝子に障害が起きると精子が作られず不妊となることを明らかにしました。
- HSF5は熱ショック因子と分類されるタンパク質の一つですが、予想外に熱ショック応答には関係せず、減数分裂の終了プロセスと精子の形成の調節に役割を果たす新規の重要な遺伝子であることを明らかにしました。

【研究の内容】

(背景)

卵巣や精巣では減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂が行われて、染色体の数が元の半分になることにより卵子や精子が作り出されます(図1)。卵子や精子形成過程のいずれにおいても、おおむね減数分裂は同じ仕組みで起きますが、雌雄でコントロールのされ方が異なることがわかっています。特に精巣では減数分裂の完了後に精子形成に特徴的な大きな形態変化が生じます。この精子形成に向けて、減数分裂を実行するために活発であった多くの遺伝子の発現が不活性化されます。石黒教授らの研究グループは、これまでの研究で減数分裂のスイッチを入れる遺伝子MEIOSINを発見し、それ

によって数百種類におよぶ精子・卵子の形成に関わる遺伝子が一斉に働くことや、MEIOSINの働きによって体細胞分裂から減数分裂に切り替わるメカニズムを明らかにしました(Ishiguro et al., Dev Cell 2020)。

しかしながら、精子形成に向けた遺伝子の活性化と減数分裂を終結に向かわせるメカニズムの詳細は不明であり、男性の不妊などの生殖医療とも直結する重要な問題でありながら、世界的にも長年解明されない課題でした。

[成果]

今回の研究成果は本研究グループが 2020 年に公表した減数分裂のスイッチを入れる MEIOSIN の発見に続く続報で、MEIOSIN の指令下で働くことが予想される機能未解明の遺伝子の働きの一端を明らかにしたものです。その一つとして見つかった HSF5 は、Heat Shock Factor (熱ショック因子) と分類されるタンパク質の一つで、精巣で特異的に発現を示します (図 2)。他の類似の HSF1 HSF2 HSF3 HSF4 は熱ストレスに応答して働くことが知られていたのですが、HSF5 の機能は不明でした。本来精巣は熱ストレスに弱い組織であることがわかっており、通常は男性(オス)の睾丸はぶら下がって体内 37 度より 3-4 低い温度に保たれています。本研究は、HSF5 が熱ショック応答に働くのか？あるいは全く未知の別の機能があるのか？を問うのが当初の目的でした。

まずゲノム編集^{*1}によりマウスの HSF5 遺伝子の働きをなくすと、オスの生殖細胞がいったんは減数分裂を始めるものの、途中で死滅して精子がまったく作られず不妊となることが判明しました (図 3)。次に、シングルセル RNA-seq と呼ばれる手法を駆使して、HSF5 欠損マウスの精巣を詳細に解析したところ、HSF5 が減数分裂の中盤以降の制御に必須の働きをしており、精子形成の活性化に関わる働きがあることを解明しました。さらに、ゲノム結合解析の手法を用いて、HSF5 が減数分裂の中盤に出現して DNA と直接結合する活性があること、さらに精子形成活性化に役割を果たす多くの遺伝子のプロモーター^{*2} と呼ばれる調節領域に結合し、減数分裂のプログラムを完了に向かわせると同時に精子形成の指令に働くことを明らかにしました。HSF5 はその名の由来で Heat Shock Factor (熱ショック因子) と分類されるタンパク質の一つですが、従来知られていた熱ショック因子とはまったく異なるメカニズムにより DNA と直接結合する活性を示すことを明らかにした点においても、学術的には驚きの発見でした。HSF5 は減数分裂の終了プロセスに必須の働きをしており、精子の形成に関わる重要な遺伝子であることから、今後の不妊症の病態解明など生殖医療の進展につながる可能性があります。

[展開]

今回の成果はマウスを用いて検証されたものですが、HSF5 はヒトにも存在することがわかっています。ヒトに見られる不妊症は原因が不明とされる症例が多いことが知られていますが、今回の発見は、特に精子の形成不全を示す不妊症の病態解明に資することが期待されます。また、近年の晩婚化傾向や不妊治療への保険適用が開始されるなどの社会的背景からも、将来的には減数分裂のクオリティを担保する技術開発の応用など、生殖医療に大いに貢献することが期待されます。

[用語解説]

* 1 **ゲノム編集**：遺伝子の DNA 配列を人為的に書き換えることのできる新手法。遺伝子を自在に編集できるため、マウス受精卵にこの操作を行うと、生まれてくる子世代で特定の遺伝子の働きを調べることができる。

* 2 **プロモーター**：遺伝子の転写を始める DNA 領域で、ここに転写因子とよばれる DNA 結合因子が結合する。

[論文情報]

論文名：Atypical heat shock transcription factor HSF5 is critical for male meiotic prophase under non-stress conditions.

著者：Yoshimura S, Shimada R, Kikuchi K, Kawagoe S, Abe H, Iisaka S, Fujimura S, Yasunaga K, Usuki S, Tani N, Ohba T, Kondoh E, Saio T, Araki K, Ishiguro K

掲載誌：**Nature Communications** 15 (2024)

DOI：10.1038/s41467-024-47601-0.

また、本研究は以下の支援を受けて行われました。

日本医療研究開発機構（AMED）

- ・革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域「疾患モデル動物を用いた生殖可能ライフスパンに関する研究開発」（JP21gm6310021）

日本学術振興会（JSPS）・文部科学省科学研究費

- ・新学術領域研究 19H05743「減数分裂における高次クロマチン構造の確立機構の解明」
- ・基盤研究（A）23H00379「体細胞分裂と減数分裂との本質的な違いを決定するメカニズムの解明」
- ・挑戦的研究(萌芽) 22K19315「メス生殖細胞に特異的な減数分裂制御機構の解明」

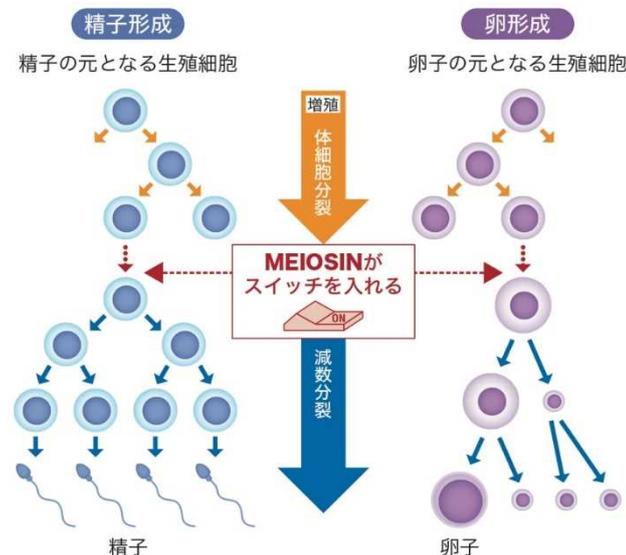


図 1 体細胞分裂から減数分裂に切り替わるメカニズム

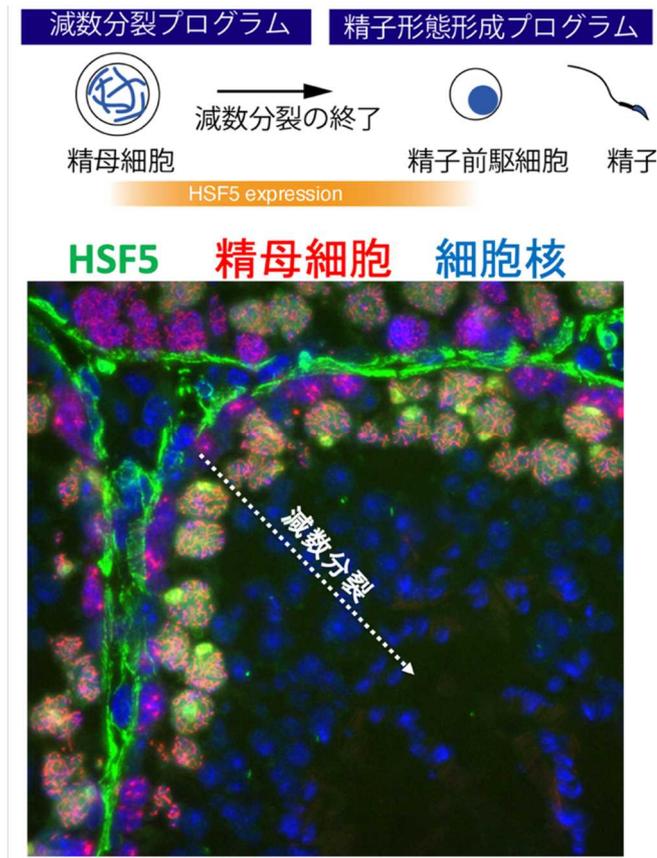


図 2 精巣内で特異的に HSF5 は発現する

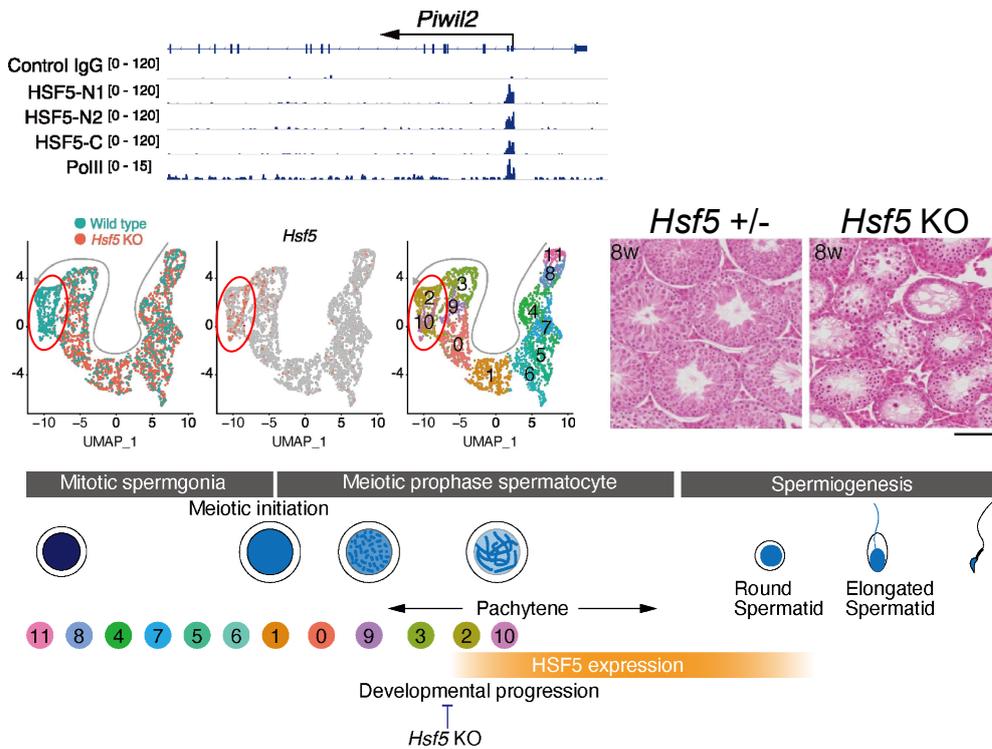


図 3 HSF5 遺伝子の欠損マウスの解析

【お問い合わせ先】

< 研究に関する事 >

熊本大学 発生医学研究所

担当：教授 石黒啓一郎・福田恵

電話：096-373-6606

e-mail：ishiguro@kumamoto-u.ac.jp

< 記者発表に関する事 >

熊本大学総務部総務課広報戦略室

担当：三原

電話：096-342-3269

e-mail：sos-koho@jim.kumamoto-u.ac.jp