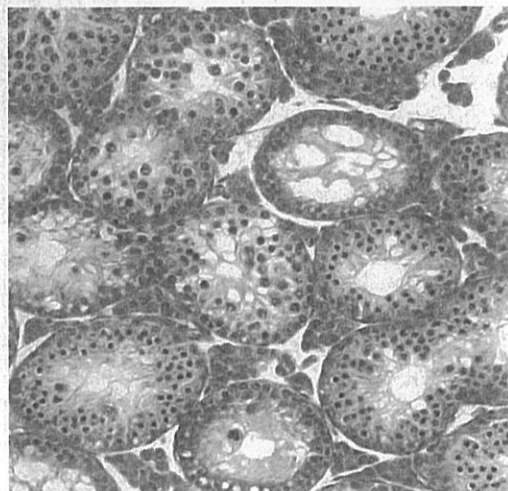
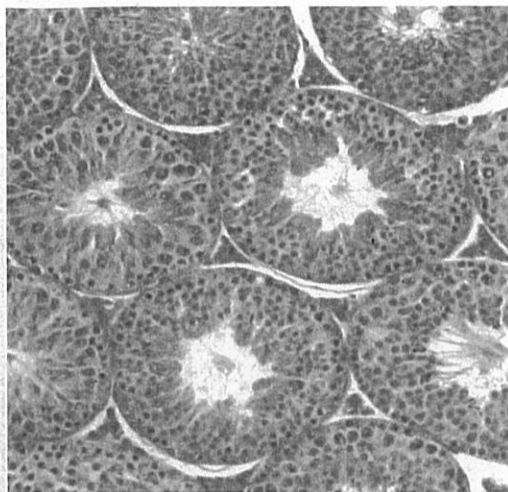


熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎教授と同大学院医学教育部の吉村早織さん（大学院生）、島田龍輝助教らの研究グループは徳島大学先端酵素学研究所と共同で、精子形成において減数分裂進行を制御する遺伝子「HSF5」を特定したと発表した。HSF5タンパク質は熱ショック因子に分類されるが、意外にも

熱ショック応答には関与せず減数分裂の終了プロセスと精子形成の調節を担っていることがわかった。同遺伝子の障害は精子の形成不全による不妊を引き起こすことも確かめた。精子形成不全を示す不妊症の原因解明につながる成果と期待される。成果は国際学術誌「Nature Communication」4月29日号に掲載された。

雄性不妊関与の新規遺伝子発見

熊本大が成果 5/17 科学新聞 ④



正常な精巣断面①とHSF5遺伝子を破壊した精巣の断面②。②では精子が生産されているが、②では空洞になり精子が生産されず雄性不妊になっている（熊本大学の石黒教授提供）

不妊原因の約半数は男性によるもので、男性不妊の7〜9割が精子形成不全に起因しているが、その原因の約40%はわかっていない。卵巣や精巣では体細胞とは異なる減数分裂を経て卵子や精子が形成される。

因子とよばれるDNA結合タンパク質に分類され、HSF1〜5が存在するがHSF5のみ機能が不明だった。HSF1〜4までは熱に対して細胞を保護する機能があることがわかっていった。

まずPCRでHSF5がどの器官で発現しているか調べると、精巣で特異的に発現。減数分裂の中盤頃から終盤にかけて精母細胞の核で機能していることがわかった。

次にHSF5の機能を調べるため、ゲノム編集でマウスの同遺伝子を破壊した。するとマウスの精巣ではいったんは精母細胞の減数分裂が開始されるが途中で死滅し、雄性不妊になることが明らかになった。同マウスの精巣の発達は抑制され委縮していた。

HSF5 減数分裂の終了と精子形成調節担う

さらにHSF5の分子機能を調べるため、ChIP-seq法で得られたビッグデータを解析。HSF5が精子の形成過程に関わる200個程度の遺伝子のプロモーター領域に結合し、これらを活性化していることがわかった。

当初HSF5は、熱で精子の形成が阻害されることもあり熱応答への関与が疑われていたが、全く異なる精子の形成過程に関わることが明らかになった。

さらにシングルセルRNA-seq法で正常マウス、HSF5欠損マウスの精巣細胞集団を調べたところ、欠損マウスでは精子形成の準備をしている細胞集団が失われていることを確かめた。

これからHSF5は多くの遺伝子に結合し、減数分裂を終了させ、それと同時に精子形成プログラムを起動させていることが明らかになった。

石黒教授の話「われわれが行ったのはマウスを用いた実験ですが、HSF5遺伝子はヒトのゲノムにも存在します。今回の発見は特に精子の形成不全を示す無精子症などの男性不妊症の病態解明に資することが期待されます。さらにわれわれは、MEIOSINによってコントロールを受ける遺伝子を他にも多数同定しておりますので、今後これら遺伝子の働きを解明することによって、より不妊症の原因解明に貢献することができると期待しています」