

精巢に多く発現する遺伝子なのに生殖能力に関係なし？

～最新のゲノム編集技術による遺伝子解析で不妊症の原因究明などに弾み～

【研究成果のポイント】

- 精巢で多く発現しているにもかかわらず雄の生殖能力に必須ではない遺伝子が 54 個もあることを発見
- 細胞や分子レベルで詳細な解析を行う前に、個体レベルでの遺伝子機能解析が重要
- 生殖能力に関係のない 54 の遺伝子を解析対象から外すことで、不妊症の原因究明や避妊ワクチンの開発に弾みがつくことに期待

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所の宮田治彦 助教、藤原祥高 助教、伊川正人 教授らは、ペイラー医科大学病理免疫学教室の Julio M. Castaneda 博士、Zhifeng Yu 博士、Martin M. Matzuk 教授らとの共同研究により、過去に発表された論文とデータベース解析をもとに、精巢で多く発現し、かつマウスとヒトで保存されている多くの遺伝子を同定しました。さらに最新のゲノム編集技術^{*1}を用いて遺伝子組み換えマウスを作製したところ、**精巢で多く発現しているにも関わらず、雄マウスの生殖能力に必須ではない遺伝子が 7 割にあたる 54 個もあることを明らかにしました。**(図)

本研究成果により、**生殖能力に関係のない 54 個の遺伝子は解析対象から外し、関係のある遺伝子に的を絞って解析に専念することができます。**本アプローチにより、**費用や労力の投資対効果が大幅に改善され、不妊症の原因究明や避妊ワクチンの開発に繋がること**が期待されるとともに、**生物学研究に躍進をもたらすこと**が考えられます。

本研究成果は米国科学誌「米科学アカデミー紀要 (PNAS)」の電子版に、2016 年 6 月 27 日 (月) の週に公開されます。

❖ 研究の背景

遺伝子の機能を個体レベルで解析するには、目的の遺伝子を欠損させたノックアウトマウス (KO マウス) が用いられています。しかし従来、KO マウスを作製するには、数百万円のコストと半年から二年程度の期間が必要でした。本研究でも用いられた CRISPR/Cas9 システム^{*2}に代表される新たなゲノム編集技術は、数十万円のコストと 1～2 ヶ月という低コストで短期間にノックアウトマウスを作製することを可能にしました。

本研究では、この新たなゲノム編集技術を用いて行いました。その結果、遺伝子改変マウスにより、まず生体での重要度を調べてからより詳細な解析にすすめるという、**個体レベルで重要な役割を示した遺伝子に絞った研究、つまりは投資対効果の高い研究が可能になりました。**

❖ 研究の内容

精巢で特異的に発現しており、雄の生殖能力に必須の遺伝子がいくつか見つかっています。本研究グル

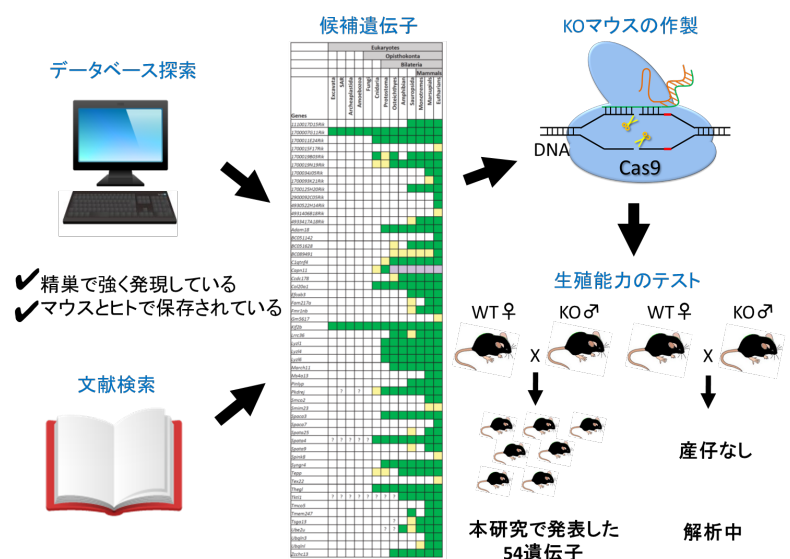


図 雄の生殖能力に必須な遺伝子のスクリーニング

今回発表した 54 遺伝子は雄の生殖能力に必須ではなかった。その一方、雄性不妊となる遺伝子も見つけており、現在、解析中である。

ープは、過去に発表された論文とデータベース解析をもとに、精巢で多く発現し、少なくともマウスとヒトで保存されている多くの遺伝子を同定しました。次に、これら生殖に重要と考えられた遺伝子について、最新のゲノム編集技術を用いて遺伝子改変マウスを作製しました。その結果、驚くべきことに**解析した遺伝子の7割にもあたる54個もの遺伝子が雄の生殖能力に必須ではありませんでした**。このことは、**遺伝子の発現様式だけでは、その役割や重要度が分からないことを示しています**。言い換えれば、**まずは遺伝子改変マウスを作ってその影響を調べ、重要度を見極めてから研究を進めることが大切である**とも言えます。一方で、この研究方法により、雄性不妊となる遺伝子も同時に見つけており、それらについては鋭意解析を進めています。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

日本を含む先進諸国では約6組に1組のカップルが不妊に悩んでいるとされ、少子高齢化が進む中、不妊症は重大な社会問題となっています。**本研究で解析した54遺伝子は哺乳類で広く保存されているにもかかわらず、男性の生殖能力に必須ではないことが示されました**。また、欠損しても雄の生殖能力に異常が生じない遺伝子が意外に多いことが分かりました。

今回の研究成果により、生殖能力に関係のない54の遺伝子は解析対象から外し、関係のあった遺伝子に的を絞って解析に専念することができます。本アプローチにより、費用や労力の投資対効果が大幅に改善され、不妊症の原因究明や避妊ワクチンの開発に繋がる**ことが期待されるとともに、生物学研究に躍進をもたらすことが考えられます**。

❖ 用語説明

※1 ゲノム編集技術

ゲノム(遺伝子を含む遺伝情報)の任意の部位を、高い精度で編集できる遺伝子改変技術。

※2 CRISPR/Cas9 システム

ゲノム編集技術の1つ。微生物の適応免疫システムとして発見された。Cas9ヌクレアーゼ(図のハサミ)がDNA2本鎖を切断し、変異(塩基の挿入や欠失)を導入する。

❖ 特記事項

本研究成果は米国科学誌「米科学アカデミー紀要(PNAS)」の電子版に、2016年6月27日(月)(米国東部時間)の週に公開されます。

Miyata H et al.

Genome engineering uncovers 54 evolutionarily conserved and testis-enriched genes that are not required for male fertility in mice

なお、本研究は、大阪大学国際共同研究促進プログラム、科学研究費補助金、公益財団法人武田科学振興財団助成金、Wellcome Trust Grant、National Institute of Health Grant、Baylor College of Medicine Training Grant、Academy of Finland and the Sigrid Juselius Foundationの支援を受けて行われたものです。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学微生物病研究所 伊川正人(教授)

TEL : 06-6879-8375 (研究室)、FAX : 06-6879-8376 E-mail: ikawa@biken.osaka-u.ac.jp

大阪大学微生物病研究所広報担当

TEL : 06-6879-8357 E-mail : biken-pr@biken.osaka-u.ac.jp