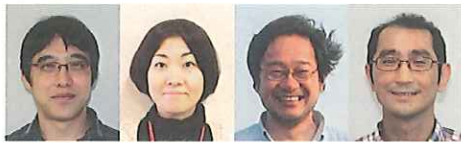


マウスの生殖能力に必須な精子カルシニューリンは男性避妊薬の標的となりうる

Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive



左から宮田 治彦、柴 小菊、稲葉 一男、伊川 正人

宮田 治彦 Haruhiko Miyata

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野 助教

伊川 正人 Masahito Ikawa

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野 教授

佐藤 裕公¹ 増子 大輔^{1,2} 武藤 真長^{1,3} 野澤 香織^{1,2} 柴 小菊⁴
藤原 祥高¹ 磯谷 綾子⁵ 稲葉 一男⁴

¹大阪大学 微生物病研究所 ⁴筑波大学 下田臨海実験センター

²大阪大学大学院 医学系研究科 ⁵大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

³大阪大学大学院 薬学研究科

Contact

宮田 治彦 E-mail : hmiya003@biken.osaka-u.ac.jp
所在地 : 565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1
U R L : http://www.egr.biken.osaka-u.ac.jp/

伊川 正人 E-mail : ikawa@biken.osaka-u.ac.jp

精子の鞭毛運動のわずかな異常が不妊につながる

シクロスポリン A (CsA) と FK506 は臓器移植後の拒絶を抑える免疫抑制剤として広く用いられている。これら薬剤は脱リン酸化酵素であるカルシニューリンを阻害することによって免疫機能を抑制しているが、マウスやラットを用いた毒性実験では、オスの生殖能力も低下することが知られていた。我々は、免疫細胞で機能するカルシニューリンとは異なる、精子特異的に存在するカルシニューリンを同定し、精子カルシニューリンと命名した。精子カルシニューリンを欠損したマウスを作製すると、オスマウスは精子尻尾の一部(中片部)が屈曲できないために不妊になった(図1)。精子運動の様子をスロー再生ビデオで見ても違いに気づく人はいないほどのわずかな異常である。また CsA や FK506 を正常な雄マウスに2週間投与しても、KOマウスと同様に精子中片部が屈曲できずに不妊になった(図2)。投与を中止すると1週間で生殖能力は回復した。これらのことから免疫抑制剤を投与すると精子カルシニューリンが阻害されることがオスの生殖能力が低下する一因であることが分かった。免疫抑制剤の観点から考えるとオスの生殖能力低下は副作用だが、もし精子カルシニューリンを特異的に阻害できれば、短時間で効果があり可逆的な男性避妊薬の開発に繋がる可能性がある。

Figure and Note

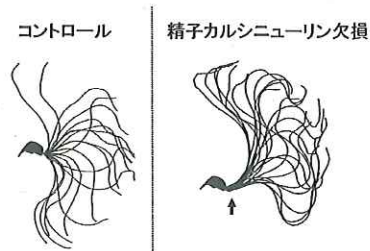


図1: 運動中の精子尻尾の経時的变化
精子カルシニューリンを欠損した精子では、中片部(矢印)だけが屈曲しなくなる。

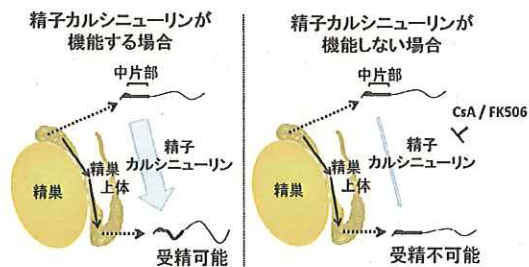


図2: 精子カルシニューリンの機能
精子カルシニューリンが機能する場合: 精巣上体移行中に精子中片部が屈曲可能になる。精子カルシニューリンが機能しない場合: 精子中片部が屈曲可能にならず、精子は卵子と受精できない。



個体レベルでの遺伝子機能解析

疾患の発症機構を理解するためには、試験管内や培養細胞を用いた研究だけでなく、個体レベルで高次生命現象を理解する必要があります。精巣で特異的に発現しているにもかかわらず欠損しても不妊にならない遺伝子が数多く存在します。その一方で、今回の論文のように生殖能力に必須な遺伝子も存在します。そのような遺伝子を見つけるために遺伝子改変動物を日々作製中です。ゲノム編集技術や発生工学を駆使した新しい遺伝子機能解析ツールの開発も行っています。

写真: 大阪大学 微生物病研究所 遺伝子機能解析分野研究室 (2015年7月)