

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成31年 4月 26日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立研究開発法人量子科学技術研究開発
機構放射線医学総合研究所
職 名 主幹研究員
研究代表者 塚本 智史

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:18009)

1. 共同研究課題名	初期胚発生におけるミトコンドリアダイナミクスと炎症シグナルのクロストーク解析		
2. 共同研究目的	申請者らはこれまでに受精直後のマウス卵細胞質に侵入した精子の崩壊に炎症性シグナル関連因子が共局在することを見出している。本研究では、この受精直後に起こる精子ミトコンドリアの崩壊と炎症性シグナルの関連性および生理学的意義を明らかにすることを目的とした。		
3. 共同研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 塚本 智史	技術安全部生物研究推進課	主幹研究員	研究の総括・観察
(分担研究者) 原 太一	早稲田大学人間科学学術院細胞制御学研究室	教授	プラスミド構築・解析
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	細胞構造分野	氏 名 佐藤 健

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

これまでの共同研究から精子由来因子(父性ミトコンドリア)が卵子由来の炎症性シグナルを誘導することが推察されるため、受精卵を用いて炎症性シグナル誘導因子と精子ミトコンドリアの時空間的な局在解析を行った。

- ①受精に伴い卵細胞質に侵入した精子ミトコンドリアの崩壊に伴いどのタイミングで炎症性シグナル関連因子(TBK1 および OPTN)が近傍に局在するようになるのか検討した。
- ②一般的にミトコンドリアの崩壊によって細胞質へ放出されたミトコンドリアゲノム DNA が STING などの DNA センサーによって認識され、一連のシグナルを活性化していると予想されるため、これらの関連因子と精子ミトコンドリアの局在性および薬剤処理による局在変化を検討した。
- ③炎症性シグナルを誘発できないような遺伝子変異マウスを作製することで、炎症シグナルを欠損した場合の受精卵の発生を詳細に観察する。

7. 共同研究の成果

一般的に受精のために卵子内に侵入した精子由来の(父性)ミトコンドリアは選択的に排除されることが知られている。これまでの先行研究から、ユビキチン・プロテアソーム(哺乳動物)やオートファジー(線虫)がこの選択的分解に関わることが報告されている。しかし、より最近になってある条件下では、父性ミトコンドリアの一部は排除されることなく、次世代へ伝達されることも報告されている。このような事実を考慮すると、動物種ごとに固有の分解機構は備わるものの、それだけでは父性ミトコンドリアを完全に排除しきれない可能性も否定できない。代表者らは、この父性ミトコンドリアの分解に炎症性シグナルが関わる予備的知見をもとにして、今年度はより正確に、両者の関係性(受精後の時空間的な局在など)を中心に検討した。その結果、卵子内に侵入した父性ミトコンドリアの近傍に特異的に TBK1 および OPTN が急速に局在することが明らかとなった(卵子周囲の透明帯だけを通過した精子のミトコンドリア近傍では、この局在は観察されないことから、卵子由来の因子で制御されると推察される)。現時点では、どのような機序で炎症性シグナルが受精直後に誘発されるのかは不明であるが、卵特異的に炎症性シグナル誘発を抑制する遺伝子改変マウス(作製中)を用いた解析によって、今後明らかになると考えられる。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

Rer1-mediated quality control system is required for neural stem cell maintenance during cerebral cortex development.

Hara T, Maejima I, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Tsukamoto S, Tsunoda M, Ono A, Yamakoshi S, Oikawa S, Sato K.

PLoS Genet. 2018 Sep 27;14(9):e1007647. doi: 10.1371/journal.pgen.

②この共同研究に基づくとの記載のある論文