

様式3

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

令和 2 年 4 月 8 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 公立大学法人福島県立医科大学
職 名 准教授
研 究 代 表 者 井上 直和

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 19014)

1. 共同研究課題名	哺乳類の配偶子融合における顆粒分泌と膜タンパク質代謝メカニズムの解析				
2. 共同研究目的	我々はこれまで、精子がオルガネラ崩壊（先体反応）を介して配偶子融合に必要な膜タンパク質を露出させ、卵子上の受容体と相互作用する仕組みを分子レベルで明らかにしてきた。本研究では、未だ多くが謎である配偶子融合機構の詳細な解析を通して、受精の前後で卵子が形成・分泌する顆粒と卵子上の融合因子の動態について明らかにする。本研究成果は、受精に関わる新たな分子メカニズムを解明するだけでなく、細胞がオルガネラや顆粒の分泌によって膜上の因子を代謝・制御する新たな分子制御機構の発見に繋がる可能性が高い。				
3. 共同研究期間	平成31年 4 月 1 日 ～ 令和 2 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) 井上 直和	医学部附属生体情報伝達 研究所細胞科学研究部門		准教授	研究の総括・ベクター構築	
(分担研究者) 佐藤 裕公	生体調節研究所 細胞構造分野		准教授	解析・観察	
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		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

- ① IZUMO1 および JUNO と共局在する、あるいは直接的に相互作用することが示唆されている分子群について、それらを蛍光タンパク質でラベルし、精子あるいは卵子上に局在させ、受精前後における動態を生細胞イメージングにより解析する。また我々が作製した蛍光 IZUMO1 および JUNO と同時に観察することで、既知の融合因子との関連性を浮き彫りにする。
- ② 哺乳類の卵子は表層顆粒とよばれる特殊な顆粒が細胞膜直下に大量に存在し、受精の後に起こる細胞内の Ca^{2+} 濃度の変化に伴ってこれらを一斉に分泌し、透明帯の性質を変化させ、多精子受精を防いでいる。一方、JUNO は表層顆粒分泌よりも早く、受精後に卵子の表面から消失し、それによって複数の精子との融合を防いでいる (JUNO による代謝メカニズム)。我々が開発した、表層顆粒をほとんど持たない遺伝子改変マウスの卵子を用いて、受精後の JUNO の動態を観察することで、表層顆粒分泌と JUNO の消失の関連性を明らかにする。

7. 共同研究の成果

本研究の解析過程で、我々は、マウス IZUMO1 の新規選択的スプライシング産物 (IZUMO1_{v2}) を発見し、オリジナル IZUMO1 (IZUMO1_{v1}) 特異的ノックアウトマウスをゲノム編集により作製すると、野生型に比べ産仔数は有意に減少するものの、受精自体は正常に成立することを明らかにした。つまり、何らかの理由で IZUMO1 が産生できない非常事態に陥ったとしても、第二の IZUMO1 が受精の安全装置のような役割を果たしていることが分かった。さらに、種々の遺伝子改変マウスを駆使して精子上の IZUMO1 タンパク質の量を変動させ、そのタンパク質量と産仔数が相関関係にあることも明らかにした。すなわち、IZUMO1 タンパク質の量が減少すると受精の成功率も減少する。以上の結果から、IZUMO1 タンパク質を指標として精子の「質」を評価することが可能であり、このことを利用して生殖補助医療の成功率を上昇させる可能性が示唆された。

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
なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文
なし
現在、該当論文を投稿中。