



2024年1月29日

報道関係者 各位

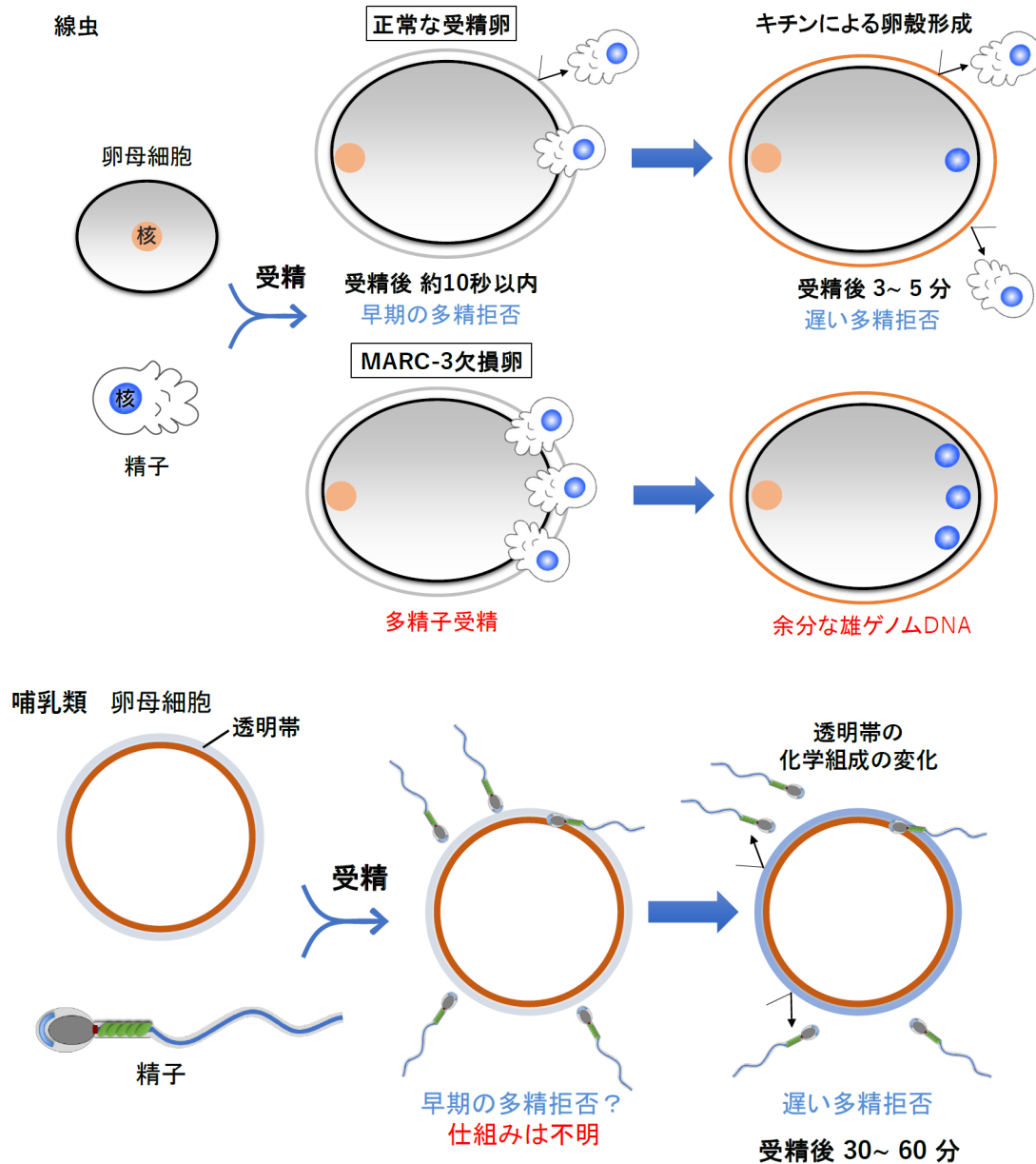
多精子受精拒否の仕組みの一端を解明

～なぜ卵母細胞（卵子）はただ1つの精子とのみ受精するのか～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市、佐藤健所長）細胞構造分野の佐藤健教授、川崎一郎研究員、杉浦健太研究員、生体膜機能分野の佐藤美由紀教授、佐々木妙子助教らの研究グループは、東京医科歯科大学難治疾患研究所松田憲之教授との共同研究で、卵母細胞（卵子）がただ1つの精子とのみ受精する仕組みの一端を明らかにしました。

私たちのような性を持つ生物（有性生物）の多くは、卵母細胞（卵子）がただ1つの精子とのみ受精することによって誕生します。この際、たとえ周囲に多数の精子が存在していても、1つの精子とのみ受精します。一方で、卵母細胞（卵子）が複数の精子と同時に受精してしまうと雄由来の余分なゲノムDNAが受精卵内に持ち込まれてしまい、適切に細胞分裂できず、異常な発生をしてしまうことが知られています。哺乳類などの卵では受精後、数10分後に透明帯という卵を覆う構造の化学組成が変化し、多精子受精を拒否（多精拒否）することが報告されています。一方で、卵母細胞（卵子）は受精時にはすでに多数の精子にさらされることから、早い段階で多精拒否する仕組みの存在が示唆されていました。しかしながら、その実体ほとんど明らかになっていませんでした。今回、私たちは線虫 *C. elegans* を用いることにより、この早い段階で起こる多精拒否メカニズムの一端を明らかにしました。私たちは、線虫の卵母細胞内で働く MARC-3（ヒトではMARCH3という因子が類似）というタンパク質が欠損すると、通常は1つの精子とのみ受精する卵母細胞が、複数の精子と受精してしまうことを発見しました。この際、卵母細胞は1つ目の精子と受精してから約10秒以内に次の精子と受精してしまうことから、早期の多精拒否の仕組みに異常が生じていると考えられます。MARC-3はタンパク質の分解や機能制御に働くユビキチンという分子を他の分子に結合する酵素（ユビキチンリガーゼ）であり、早期の多精阻止の仕組みにユビキチン化が関与することが初めて明らかとなりました。早い多精拒否の仕組みはウニなどの卵を体外に産卵する生物では知られていますが、私たちのような体内受精する生物ではその存在すらほとんど明らかになっていませんでした。

本研究によって、早期の多精拒否の仕組みの一端が明らかとなり、体内受精する動物において「なぜ卵母細胞（卵子）はただ1つの精子とのみ受精するのか？」という基本的な問いに答え、性を持つ生物の生命誕生の謎に迫ることが可能になると期待されます。本研究の成果は *Nature Communications* 誌（Springer Nature社：英国, IF 16.6）に掲載されました。



1. 本件のポイント

- 性を持つ多くの生物において卵母細胞（卵子）はただ1つの精子としか受精しない
- 複数の精子と受精してしまうと正常に発生できないため、多精拒否の仕組みが備わっている
- 体内受精する生物では受精直後に素早く多精拒否する仕組みは不明であった
- 線虫を用いた研究によりヒトにも存在するMARC-3（ヒトホモログ MARCH3）が早期の多精拒否に働くことが明らかとなった
- ヒトなど哺乳類における多精拒否の仕組みの解明に役立つ可能性がある

2. 本件の概要

性を持つ有性生物のほとんどは卵母細胞（卵子）が1つの精子と受精することにより誕生します。この際、複数の精子と受精（多精子受精）してしまうと、雄由来のゲノムDNAを数セット持つこととなり、正しく発生することができません。そのため、卵母細胞（卵子）側には1つ目の精子と受精したのちに、他の精子が受精するのを妨げる多精拒否の仕組みが備わっていることが知られています。この多精拒否の仕組みには受精直後に起こる早期のものや数分後に起こる遅いものがあることが示唆されています。しかしながら、このような知見は主にウニなどの卵を産卵し、体外で受精する生物から得られてきました。一方、哺乳類のような体内で受精する生物においては、表層顆粒の分泌を介した透明帯の化学組成変化を伴う遅い多精拒否の仕組み等は知られていましたが、早期の多精拒否機構の存在やその仕組みについてはほとんど明らかになっていませんでした。今回、私たちは線虫 *C. elegans* において受精後に卵母細胞（卵子）の表面（細胞膜）で働いたタンパク質が、受精後に細胞の中に取り込まれて選択的に分解され、新たに合成されたタンパク質に置き換わっていく現象に着目し、この過程に働く因子としてMARC-3を見出しました。

MARC-3は膜を4回貫通している膜タンパク質で、タンパク質の分解や機能制御に働くユビキチンという分子を他の分子に結合する酵素（ユビキチンリガーゼ）です。この分子を欠損した卵母細胞の一部は、1つ目の精子が受精して約10秒以内に2つ目の精子が受精してしまう多精の状態になることが明らかとなりました。卵によっては最大3つの精子が受精していました。線虫の場合は透明帯の代わりにキチンという物質が卵殻を形成し、多精拒否する仕組みが知られていますが、MARC-3欠損卵ではキチンからなる卵殻は形成されていました。卵殻が形成できない卵についても解析を行ったところ、これらの卵では受精後3～5分後に2つ目の精子が受精していました。また、MARC-3欠損卵で卵殻ができないようにすると多精となる割合がさらに増加しました。このことから、MARC-3は早期の多精拒否、卵殻は遅い多精拒否に働いていることが示唆されました。また、MARC-3が他の分子にユビキチンをつける活性に重要なRING-CHドメインという部分に変異を導入するとやはり多精になることから、ユビキチン化のメカニズムが多精拒否に重要であることが示唆されました。MARC-3をコードする遺伝子の類似遺伝子（*March3*）はヒトやマウスなどの哺乳類にも存在しており、現在、*March3*遺伝子を欠損したマウスを作製中です。

本研究により、これまでほとんど明らかとなっていなかった受精直後の早い多精拒否の仕組みの一端が明らかとなりました。多数の精子に取り囲まれた状態で、ただ1つの精子とのみ受精することは生命の誕生と発生においてきわめて重要な現象ですが、いまだ多くの謎が残されています。例えば、一般的な教科書等に記載されている多精拒否に関する知見の多くは主にウニなどの体外で受精する生物の研究から得られてきたものであり、哺乳類や線虫などの体内受精する生物に関しては不明な点が多く残されています。今回、哺乳類にも保存されているMARC-3欠損卵で早期の多精拒否に異常が見られたことから、哺乳類における解析も飛躍的に進むことが期待されます。近年、出産の高齢化に伴い、体外受精により妊娠・出産をするケースが増大してきております。この際、加齢した卵に対して通常の外受精を行うと多精になりやすいケースや、また加齢と

多精頻度の増加との関連性等も報告されています。これらの知見は、加齢に伴い卵の多精拒否の仕組みが弱まっている可能性を示唆しています。今後、哺乳類の卵における多精拒否メカニズムの解明が待たれます。

多精：多精子受精の略、卵母細胞（卵子）が複数の精子と受精してしまう現象。

C. elegans： *Caenorhabditis elegans* の略。土壌に生息する線虫の一種であり、世界中でモデル動物として使用されている。細胞死研究、RNA干渉法の発見、蛍光タンパク質の発見等、3度のノーベル賞研究でも使用されている。

ユビキチン：76アミノ酸からなるタンパク質。分解されるタンパク質に付与されタンパク質分解を制御したり、タンパク質の機能制御など多岐にわたる生命現象に関与する。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所 細胞構造分野

<http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

論文名：**MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans***

論文著者：川崎一郎^{1*}、杉浦健太^{1*}、佐々木妙子^{1,2}、松田憲之³、佐藤美由紀^{2*} †、佐藤健¹ †（1. 群馬大学生体調節研究所細胞構造分野、2. 群馬大学生体調節研究所生体膜機能分野、3. 東京医科歯科大学難治疾患研究所、* 共同筆頭著者、† 共責任著者）
Ichiro Kawasaki ^{1*}, Kenta Sugiura ^{1*}, Taeko Sasaki ², Noriyuki Matsuda³, Miyuki Sato^{2*} †, and Ken Sato¹ †

公開日：2024.1.26. 10:00AM UK time（日本時間 2024.1.26. 7:00PM）

Nature Communications 誌（Springer Nature 社：英国）

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 細胞構造分野 教授 佐藤 健 TEL：027-220-8840

e-mail：sato-ken@gunma-u.ac.jp

群馬大学昭和地区事務部総務課研究所 庶務係 係長 富澤 一未

TEL：027-220-8822 e-mail：kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp