

令和3年5月28日

報道機関 各位

熊本大学

【報道解禁時間の訂正とお詫び】

令和3年5月24日付プレスリリース

「雄性不妊にかかわる新規の遺伝子を発見

ー減数分裂関連遺伝子の発現をコントロールする仕組みを解明ー」について

令和3年5月24日付で配信しました以下のプレスリリースの報道解禁時間について、以下のとおり変更となりました。直前のご連絡となり、皆様には大変ご迷惑をお掛けし深くお詫び申し上げます。

記

(1) 対象プレスリリース

令和3年5月24日配信

「雄性不妊にかかわる新規の遺伝子を発見

ー減数分裂関連遺伝子の発現をコントロールする仕組みを解明ー」

(2) 変更点

1. 報道解禁時間

<変更前> 令和3年6月3日(木) 午前0時(日本時間)

<変更後> 令和3年6月1日(火) 午後6時(日本時間)

2. 本文

<変更前> 本研究成果は、令和3年6月2日(水)(英国時間、時間未定)に、世界的権威のある英国Springer Nature社が刊行する科学学術誌「Nature communications」のオンライン版に掲載されます。

<変更後> 本研究成果は、令和3年6月1日(火) 午後6時(日本時間)に、世界的権威のある英国Springer Nature社が刊行する科学学術誌「Nature communications」のオンライン版に掲載されます。

※別紙にて内容訂正後のプレスリリースを添付いたします

【お問い合わせ先】

熊本大学総務部総務課広報戦略室 山下

電話: 096-342-3269

e-mail: sos-koho@jim.kumamoto-u.ac.jp

配信先:文部科学記者会、科学記者会、熊本県内報道機関

【解禁時間】

令和3年6月1日(火) 午後6時



令和3年5月24日

報道機関 各位

熊本大学

【プレスリリース及びオンライン記者発表のご案内】

雄性不妊にかかわる新規の遺伝子を発見

ー減数分裂関連遺伝子の発現をコントロールする仕組みを解明ー

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎教授、高田（堀澤）幸助教のグループは、精子形成において減数分裂のプログラムの終結を制御する新しい遺伝子を発見しました。これまで、精子が作られる際に、減数分裂のプログラムに関わる遺伝子の発現を不活性化させる仕組みの詳細は明らかになっていなかったため、今後の無精子症や精子形成不全を示す不妊症の原因解明など生殖医療の進展につながる可能性があります。

本研究成果は、令和3年6月1日（火）午後6時（日本時間）に、世界的権威のある英国 Springer Nature 社が刊行する科学学術誌「Nature communications」のオンライン版に掲載されます。本研究は文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究（非ゲノム情報複製）の支援を受けて、カリフォルニア大学 Davis 校、大阪大学、慶應大学、熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学講座、同大学生命資源研究・支援センターとの共同で実施したものです。

【ポイント】

- 精子が作られる際に減数分裂の終了プロセスのスイッチ役として働く遺伝子「ZEP541」を特定しました。
- ZEP541遺伝子に障害が起きると精子が作られず不妊となることを明らかにしました。
- ZEP541は減数分裂関連遺伝子の発現の不活性化に関わる酵素を呼び寄せて、DNAの上で遺伝子活性状態の標識として働く化合物を消去することにより、減数分裂を終了させるというメカニズムを見出しました。

【記者発表について】

本研究成果について、石黒教授、高田助教による説明動画をYouTubeに公開しております。（YouTube動画URL）<https://www.youtube.com/watch?v=E6AW5WrXKIc>

加えて、Zoomを利用して石黒教授、高田助教が直接ご質問にお答えする機会を以下のとおり設けます。参加を希望される場合は、熊本大学総務部総務課広報戦略室まで、メール（sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp）でご所属とお名前をご連絡ください。折り返し詳細をご連絡させていただきます。

日時：令和3年5月28日（金）15：00～16：00

※恐れ入りますが、準備の都合上、5月27日（木）17:00までにご連絡いただきますようお願いいたします。

[研究の内容]

卵巣や精巣では減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂が行われて、染色体の数が元の半分になることにより卵子や精子が作り出されます。また、精巣では減数分裂が完了すると、引き続きDNAが高度に凝縮されて精子形成に特徴的な大きな形態変化が生じます。この過程で精子の形態変化に向けて、それまで減数分裂を実行するために活発であった多くの遺伝子の発現が不活性化されます（図1）。しかしながら、減数分裂のプログラムを適切な時期に終結に向かわせるメカニズムの詳細は不明であり、男性の不妊症などの生殖医療とも直結する重要な問題でありながら、世界的にも長年解明されない課題でした。

石黒教授のグループは、これまでの研究で減数分裂のスイッチを入れる遺伝子 MEIOSIN を発見し、それによって数百種類におよぶ精子・卵子の形成に関わる遺伝子が一斉に働くことを明らかにしました。それらの中には、まだ十分に機能が解明されていない遺伝子が多く残されており、今回、そのうちの一つである「ZFP541」についてより詳細な解析を行いました。

まず、ゲノム編集^{*1}によりマウスの ZFP541 遺伝子の働きをなくすと、オスの生殖細胞がいったんは減数分裂を始めるものの、途中で死滅して精子がまったく作られず不妊となることが判明しました（図2）。次に、それらのマウスの精巣を詳細に解析したところ、ZFP541 が減数分裂の制御に必須の働きをしており、精子の形成に関わる重要な遺伝子であることを解明しました。

さらに、ZFP541 は減数分裂の終盤に出現して、多くの減数分裂関連遺伝子のプロモーター^{*2} と呼ばれる調節領域に結合し、減数分裂のプログラムを適切な時期に終結に向かわせる役割を果たすことを明らかにしました。このプロモーターと呼ばれる調節領域上には、アセチル化ヒストン^{*3} というタンパク質が存在しており、遺伝子発現の ON 状態を持続させるマークとして働くことが知られています。また、質量分析法^{*4} を駆使した解析により、ZFP541 は、HDAC1 とよばれる酵素と KCTD19 という補助因子と結合することを特定しました。先行研究から、HDAC1 はヒストンのアセチル基を取り除くことが知られています。すなわち、ZFP541 は、HDAC1 酵素を呼び寄せて遺伝子活性状態のマークであるアセチル基を消去することにより、減数分裂関連遺伝子の発現を不活性化させ、減数分裂を終了させるというメカニズムを見出しました（図3）。

[成果]

今回の研究成果は本研究グループが2020年2月に公表した MEIOSIN の発見に続く続報で、MEIOSIN の指令下で働くことが予想される機能未解明の遺伝子の働きの一端を明らかにしたものです。本研究では、ZFP541 が減数分裂の終盤に出現して DNA と直接結合する活性があること、さらに多くの減数分裂関連遺伝子の先頭部分に位置して遺伝子発現の ON/OFF を切り替えるプロモーター領域に結合することを発見しました。また、ZFP541 が遺伝子の不活性化に関わる HDAC1 酵素を呼び寄せて、プロモーター上のヒストンのアセチル基という遺伝子活性状態を持続させるマークを消去していることがわかりました。ZFP541 は減数分裂の終了プロセスに必須の働きをしており、精子の形成に関わる重要な遺伝子であることから、今後の不妊症の病態解明など生殖医療の進展につながる可能性があります。

【展開】

今回の成果はマウスを用いて検証されたものですが、ZFP541 はヒトにも存在することがわかっています。ヒトに見られる不妊症は原因が不明とされる症例が多いことが知られていますが、今回の発見は、特に精子の形成不全を示す不妊症の病態解明に資することが期待されます。また、近年の晩婚化傾向や高齢出産などの社会的背景からも、将来的には減数分裂のクオリティを担保する技術開発の応用へと発展することが期待されます。MEIOSIN の指令下で働くことが予想される他の機能未解明の遺伝子の働きについてはまだ十分に解明されていません。今後は卵子・精子の形成過程におけるこれら他の遺伝子の働きも同時に解明することにより、生殖医療に大いに貢献することが期待されます。

【用語解説】

*1: **ゲノム編集**: 遺伝子の DNA 配列を人為的に書き換えることのできる新手法。遺伝子を自在に編集できるため、マウス受精卵にこの操作を行うと、生まれてくる子世代で特定の遺伝子の働きを調べることができる。

*2: **プロモーター**: 遺伝子の発現レベルの強弱をチューニングしたり、ON/OFF 切り替えを調節したりする DNA 領域で、遺伝子の先頭部分に位置する。

*3: **アセチル化ヒストン**: 遺伝子が活発な状態を持続させるように作用するゲノム上のタンパク質。

*4: **質量分析法**: 未知のタンパク質の種類を解析する解析手法。株式会社島津製作所の田中耕一氏がこの技術の開発でノーベル化学賞を受賞したことで知られる。

【論文情報】

論文名 : Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis

著者 : Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Shimada R, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, **Ishiguro K**

掲載誌 : **Nature Communications**

DOI : 10.1038/s41467-021-23378-4

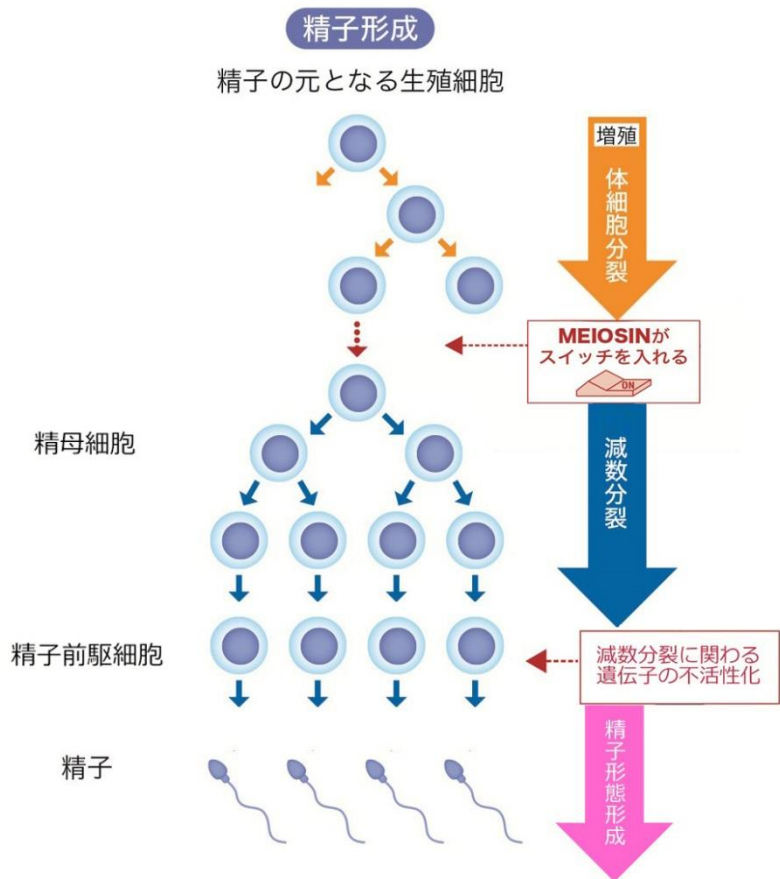


図 1 減数分裂と精子形成過程

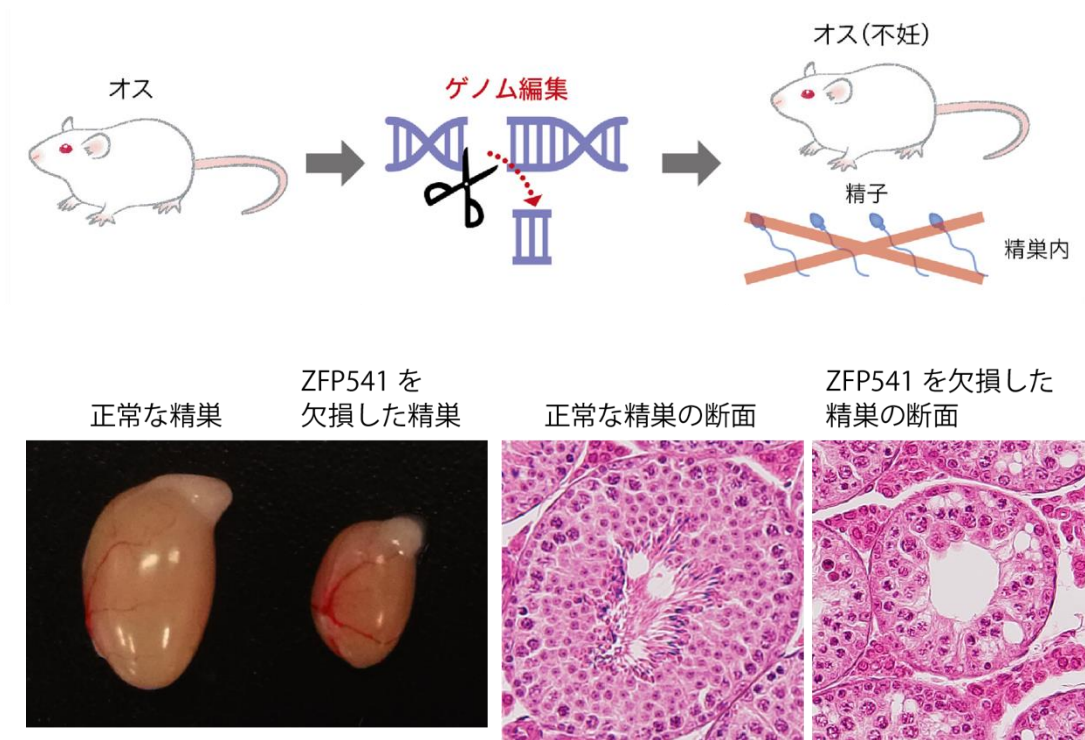
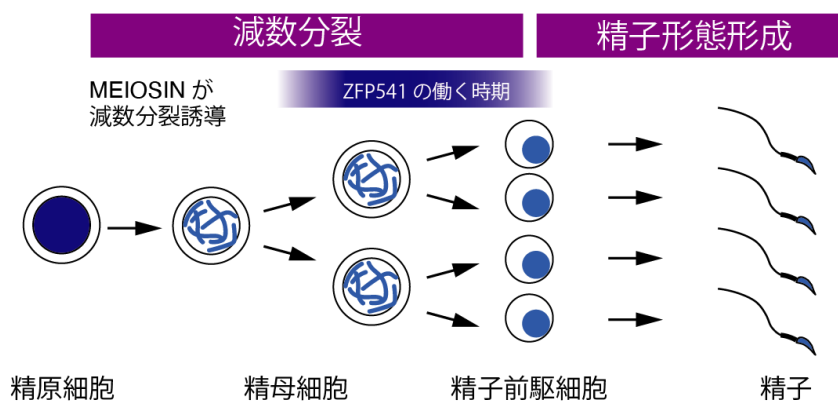


図 2 マウスを使ったゲノム編集により ZFP541 の働きを阻害する実験のイメージ



減数分裂の遺伝子発現の終了プロセス

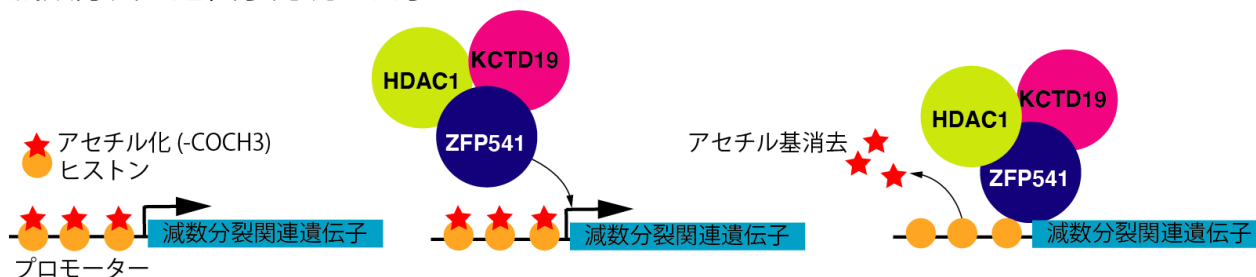


図3 減数分裂の終了プロセスにおける遺伝子発現の不活性化のメカニズム

【お問い合わせ先】

熊本大学 発生医学研究所 染色体制御分野
 担当：石黒啓一郎 福田恵
 電話：096-373-6606
 e-mail：ishiguro@kumamoto-u.ac.jp

< 記者会見に関すること >

熊本大学総務部総務課広報戦略室
 担当：山下
 電話：096-342-3269
 e-mail：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp