

令和元年6月12日現在

機関番号：34417
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2018
課題番号：17K16822
研究課題名(和文)movo/hovo遺伝子の精子形成に関する研究

研究課題名(英文)Study on spermatogenesis of movo / hovo gene

研究代表者

谷口 久哲 (TANIGUCHI, Hisanori)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：90460815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：主目的であったコンディショナルノックアウトマウスの作成について、これまで、Stra8-Cre, Neurogenin3-Cre(理研BRC 吉田松生教授から御供与)とovo12/movo-floxマウスを交配することでovo12/movo-ck0マウスの作出を試みてきたが、これらのドライバーマウスではovo12/movoの完全な欠失を認めなかった。しかし、追加の検討により、movo遺伝子は精原細胞のより早期の段階で発現していることが明らかとなった為、更なるトランスジェニックマウスを用いた交配を行い、ついにコンディショナルノックアウトマウスを作成することに成功した(未発表)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は精子形成過程におけるovo12/movoの役割を解明することである。精子形成は未だ不明な点が多く、精子形成過程の解明は男性不妊症の原因を明らかとする端緒となることが出来ると考えられる。これは今後の男性不妊症研究のための基礎的なデータ基盤をつくることとなり、将来の臨床応用など、病態に即した治療の開発・少子化対策に貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：From this study, we finally succeeded in creating conditional knockout mouse of ovo12/movo gene using one of transgenic mouse. We tried to success this conditional knockout mouse using Stra8-Cre, Neurogenin3-Cre mouse and ovo12/movo-flox mouse. However we did not get satisfactory results. From now, we are going to study about the functional analysis of ovo12/movo gene.

研究分野：アンドロロジー

キーワード：精子形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

男性不妊の原因の約85%は精子形成の障害であるとされるが、その多くは原因が不明である。そのため、男性不妊症の診断と治療法の開発には、精子形成機構を制御する分子機構の解明が必要である。movo遺伝子(Ovo12/MOVO)は、ショウジョウバエの卵形成に関わるovo遺伝子のマウス相同遺伝子で、申請者らはこれまでに、movo遺伝子の単離同定を世界にさきがけて成功した(Matuy et al. FEBS Lett. 1998)。さらに申請者らは、movo が4つのzinc-fingerドメインを含んでおり、特異的DNA配列に結合して遺伝子の転写を抑制すること、成獣雄マウスにおいては精巣特異的に発現していることを明らかにした(FEBS Lett.421:224-228,1998)。次いでmovo遺伝子の転写産物(Ovo12/MOVO)に対する特異抗体を作製し、Ovo12/MOVOがマウス精巣において、生殖細胞に特異的に発現しており、特に精子形成における減数分裂の時期においてSex body (XY body)の形成と同時期のパキテン期に発現していることを発見した(Chizaki et al. J Androl. 2011)。XY bodyは性染色体と、それを取り囲むヘテロクロマチン構造で、哺乳類の減数分裂時期に特異的に観察され、精子形成に深く関わることが示唆されている。しかしmovo遺伝子の精子形成過程における働きについてはいまだに明らかになっておらず、さらなる検討が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス精子形成過程におけるOvo12/MOVOの機能の解析と精子形成との関連を明らかにし、さらにはヒト精子形成過程におけるhovo遺伝子の発現ならびに転写産物(HOVO)の発現・機能の解析を行うことである。この研究により精子形成機構を制御する分子機構が解明されれば、今後の男性不妊症研究のための基礎的なデータ基盤をつくることとなり、将来の臨床応用など、病態に即した治療の開発・少子化対策に貢献できることが期待される。これまでの研究

において、movo遺伝子が精巣に特異的に発現しており、そのプロモーター領域に特異的なDNA 結合配列がある転写調節遺伝子であること、また、movo遺伝子のノックアウトマウスは胚性致死となることを本学医化学講座のUnezakiらが明らかにしている(Unezaki et al. Genes Cells. 2007)。Unezakiらは平行してmovo遺伝子にloxP配列を導入したマウスを作製しているため、本研究ではCre-loxPシステムにて精母細胞で特異的にmovo遺伝子の発現を欠損させたコンディショナルノックアウトマウス(ovo12/movo-cKOマウス)を作製したうえでOvo12/MOVOの機能解析を行う事とする。

3. 研究の方法

本研究は主に以下の2項目について施行する。すなわち、1、コンディショナルノックアウトマウスの作製と解析。2、ヒト精子形成過程における hovo遺伝子タンパク質(HOVO)の発現・機能の解析。である。Cre-loxPシステムにて精母細胞で特異的にmovo遺伝子の発現を欠損させたマウスを作製する。Creの導入はNanos3-Creトランスジェニックマウスとovo12/movo-floxマウスを交配する。このマウスの精巣機能を遺伝学的・組織学的に検討し、movo遺伝子の精子形成過程に与える影響を検討する。HOVOの発現・機能解析は無精子症に対する顕微鏡下精巣内精子採取術(MD-TESE)を施行した患者から採取した組織標本を用いて、HOVOと精子形成障害との関連性を明らかにする。

4. 研究成果

本研究課題では、マウスにおける実験が主なものになった。主目的であったコンディショナルノックアウトマウスの作成について、これまで、Stra8-Cre, Neurogenin3-Cre(理研 BRC 吉

田松生教授から御供与)と *ovo12/movo-flox* マウスを交配することで *ovo12/movo-ck0* マウスの作出を試みてきたが、これらのドライバーマウスでは *ovo12/movo* の完全な欠失を認めなかったが、追加の検討により、*movo* 遺伝子は精原細胞のより早期の段階で発現していることが明らかとなった為、更なるトランスジェニックマウスを用いた交配を行い、ついにコンディショナルノックアウトマウスを作成することに成功した(未発表)。続いて、*ovo12/movo-ck0* マウスの精子形成過程における表現型を解析し、*Ovo12/Movo* が精子形成に与える役割について、特に XY body の形成・減数分裂の有無等について解明を行う準備を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：該当なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：該当なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。