

異形配偶子の性差を規定するゲノムネットワークの解明

	研究代表者	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 林 克彦（はやし かつひこ）	研究者番号：20287486
	研究課題情報	課題番号：24H00059 キーワード：精子、卵子、精巣、卵巣、転写因子	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

個体の発生や成長過程では様々な性差が認められる。配偶子形成はその典型例であり、雌では大型の細胞質をもつ卵子が少数生じるのに対し、雄では小型の頭部と運動性に優れた鞭毛をもつ精子が多数生じる。この異形配偶子の形成は、同形の配偶子をもつ生物種集団の一部が次世代のための栄養を蓄えた卵と、運動性に優れた精子を多数つくることで接合（受精）と発生を確実にした配偶子間の共進化の結果と考えられている。この進化の過程を連想させるように、哺乳類の発生過程では細胞形態や遺伝子発現に性差のない前駆細胞（始原生殖細胞）が生殖腺の中で卵子または精子に分化する（図1）。哺乳類における配偶子の形態的な性差の構築には生殖腺の体細胞が重要な役割を担う一方、性転換個体（精巣をもつXX雄個体や卵巣をもつXY雌個体）では十分な配偶子形成を認めないことから、生殖細胞のもつ性の情報が配偶子の形成に寄与していることがわかる。ところが、個体の性差を規定する生殖腺体細胞の性分化メカニズムと比較して、有性生殖の基盤となる生殖細胞の性差を構築するメカニズムに関する知見は少ない。そこで本研究では哺乳類の配偶子の性差を規定しているゲノムネットワークを理解して、その変化が配偶子の形成や機能に与える影響を検証する。これには、研究代表者らが開発した多能性幹細胞（ES/iPS細胞）から配偶子を分化誘導する体外培養系を利用する。研究代表者はこれまでにこの体外培養系を用いて卵子の形態形成に十分な4つの転写因子を同定した。これらの転写因子を強制発現したマウスES細胞は、卵子形成過程に特異的な遺伝子発現やエピゲノム修飾が惹起されて、受精可能な卵子様細胞となる（図2）。これらの転写因子の標的遺伝子を解析したところ、その多くは卵子形成に必要な遺伝子群に加えて精子形成に必要な遺伝子群であった。これにより異形配偶子の形態形成における性差は、雌雄それぞれの配偶子形成を促進する遺伝子発現プログラムの実行に加えて、雌雄間で相互のプログラムを抑制することにより担保されているという発想に至った（図1）。先行研究では配偶子形成が阻害された遺伝子改変マウスにおいて異性の配偶子に特異的な遺伝子の発現を認める知見が散見されるが、その全体像やメカニズム、さらには異性の遺伝子の脱抑制が配偶子形成に与える影響は不明である。そこで本研究では研究代表者のこれまでの知見と独自の培養技術を用いて、それらを明らかにする。

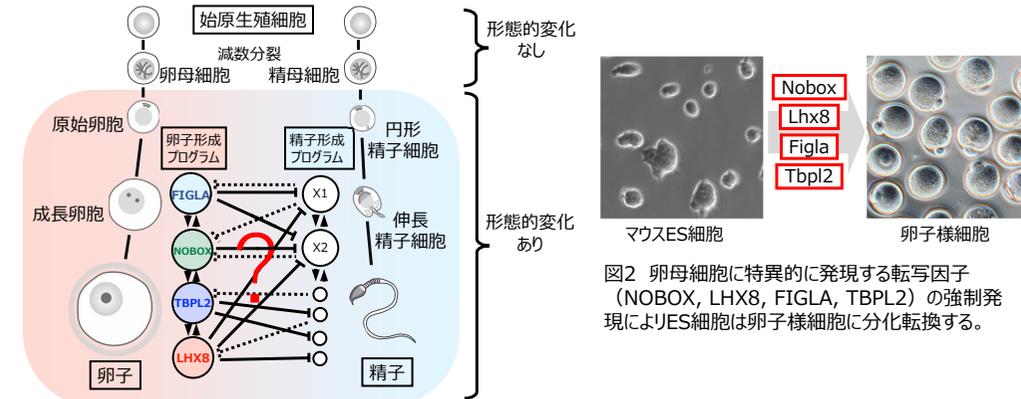


図1 研究概要：異形配偶子の性差を規定するネットワークを理解して、その破綻が配偶子の形成や機能に与える影響を検証する。

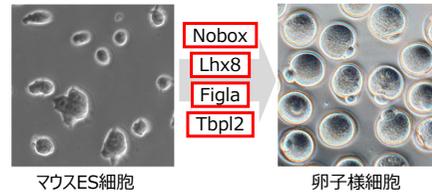


図2 卵母細胞に特異的に発現する転写因子（NOBOX, LHX8, FIGLA, TBPL2）の強制発現によりES細胞は卵子様細胞に分化転換する。

●本研究の学術的独自性と創造性

本研究の学術的独自性は研究の目的と研究の実行を可能にする独自の技術にある。これまでの配偶子形成研究は卵子または精子形成に必要な遺伝子機能の解明を目的としているのに対し、本研究では配偶子形成における雌雄間の相互抑制作用の解明を目的としている。この発想は卵子の形成に十分な転写因子群が精子形成に必要な遺伝子群の発現を網羅的に抑制する可能性を見出した研究代表者の成果にもとづく。また、この研究の実行は研究代表者らが独自に開発した多能性幹細胞から配偶子を分化誘導する体外培養系により可能になる。

本研究の創造性は配偶子形成におけるゲノム機能を検証することにある。これまで配偶子形成に必要な遺伝子は数多く同定されているが、ゲノムの機能的な検証は不完全である。不妊症のGWAS解析（ゲノムワイド関連解析）や生殖細胞系列のゲノム変異の解析が進むなか、様々なゲノム領域が担う機能を実験的に検証することは重要である。本研究では、配偶子形成における性差を規定する転写因子ネットワークが結合するゲノム領域に着目して、ゲノム機能の検証を行う試みである。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究では雌雄で形態の異なる配偶子（異形配偶子）の性差を担保するゲノムネットワークを同定して、その破綻が配偶子の形成や機能に与える影響を明らかにする。具体的には「雌雄配偶子形成における相互抑制メカニズム」に着目して、(1)雌雄間で相互抑制されている転写因子ネットワークの同定、(2)相互抑制ネットワークの破綻が配偶子の形成と機能に与える影響の検証、(3)加齢と系統差による相互抑制ネットワークの変容の検証、(4)ヒトにおける転写因子ネットワークの保存性の検証、を行うことにより、その実態と機能性を明らかにする。本研究により、これまで雌雄別々に行われてきた配偶子形成における雌雄間の相互抑制という新しい視点を組み込み、配偶子形成における性差の定量化とそのゆらぎ（攪乱）という概念の確立を目指す。これにより、配偶子の機能低下や不妊症の原因究明のためのゲノム機能などの新しい知見を提供する（図3）。

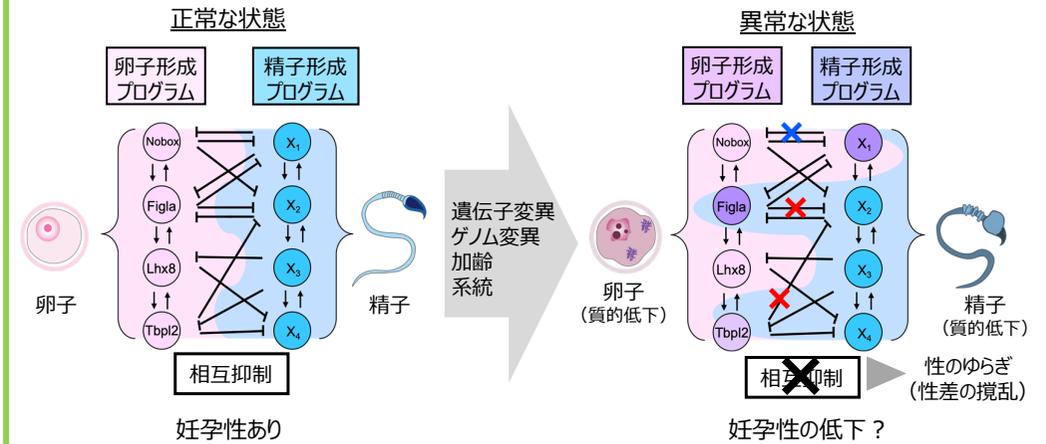


図3 研究の波及効果：異形配偶子の性差を規定している雌雄間の相互抑制ネットワークを理解するとともに、その変化や破綻が配偶子の形成や機能に与える影響を検証する。これにより配偶子形成における「雌雄間の排他性の維持とゆらぎ」という新しい概念を確立するとともに、配偶子の機能低下や不妊症の原因究明のためのゲノム機能などの新しい知見を提供する。