

第 70 回関西実験動物研究会

バイオメディカルサイエンスにおける遺伝子改変動物等を用いた 新規アプローチの紹介

3. 遺伝子から見た哺乳動物精子形成の特徴

野崎正美 (大阪大学微生物病研究所感染動物実験施設)

哺乳動物の精子形成を遺伝子レベルで理解することを目的として精巣生殖細胞特異的遺伝子群を網羅的にクローニングし、解析している。成熟マウス精巣 cDNA から未成熟マウスの精巣 mRNA を差し引いたサブトラクテッド cDNA ライブラリーを作成し、精巣生殖細胞特異的 cDNA を網羅的にクローニングした。90 近くの遺伝子が得られたが、ほとんどは精巣の半数体精子細胞だけで発現していた。これら遺伝子群の半数は既知遺伝子かあるいは既知遺伝子と相同性を持つ新規遺伝子であり、残りは全く相同性を持たない新規遺伝子であった。既知遺伝子と相同性新規遺伝子の多くは体細胞型遺伝子に対する精巣型アイソフォームであった。それらは核蛋白質、細胞骨格系蛋白質、シグナル伝達関連蛋白質、代謝関連蛋白質などであり精子の形態および機能に重要な働きを持つことが想像される。

これらの遺伝子構造を調べると約半数はイントロンレス遺伝子であった。レトロポジションにより生じたイントロンレス遺伝子は本来、プロモーターを持たないため、転写されず、変異の蓄積により偽遺伝子となる。一方、精巣生殖細胞特異的イントロンレス遺伝子は生殖細胞特異的発現機構を獲得し、機能遺伝子となった。体細胞で発現する機能的イントロンレス遺伝子はもちろんあるが、発現する遺伝子の数からすると精巣生殖細胞が圧倒的に多い。従って、本来プロモーターを持たなかった遺伝子を発現させるような変わった環境を精巣生殖細胞細胞は持っていることになる。

もう一つの特徴としては、遺伝子内部に CpG 配列が極めて多い。一般に遺伝子上流付近の CpG の C のメチル化により、遺伝子の転写は抑制される。そこで、DNA メチル化と精巣生殖細胞特異的遺伝子発現との相関を検討したところ、精巣生殖細胞特異的遺伝子の多くは精巣では全くメチル化されておらず、体細胞ではほぼすべての CpG がメチル化されていた。これらの結果は CpG 配列を多く持つ精巣生殖細胞特異的遺伝子の体細胞における発現抑制にメチル化が係わっている可能性を示唆する。

私たちがマウスでクローニングした遺伝子群のほとんどすべてはヒトにも存在する。従って、これら精子形成関連遺伝子群は哺乳動物全般に存在している可能性が高く、他の動物種との比較解析は進化を語る上で興味深い。さらに現在ノックアウトマウスを用いて個体レベルで解析を進めている。