

第 86 回関西実験動物研究会
受精機構の神秘を解く

遺伝子操作動物を通して見る受精のメカニズム

岡部 勝(大阪大学微生物病研究所 遺伝情報実験センター)

遺伝子改変動物を使用するとこれまでの生化学的な解析では見えなかった反応を明らかにすることができる。たとえば、われわれは全身から緑色の蛍光を発する”グリーンマウス“を作製し、その中から X 染色体にトランスジーンが入ったものを利用して、これまで非常に困難であった着床前の胚の雌雄の分別を簡単に行えるような系を作製している。この系を用いて雌雄キメラを作製すると精巣内に「卵子」ができることを見出すことができた⁽¹⁾。このほか、雄性生殖細胞の研究では精子の精子先体内に GFP を発現するトランスジェニックマウスを作製し、これまでマウスでは観察が難しかった先体反応を可視化することに成功したので遺伝子ノックアウトマウスの生殖能力の検討に使用できるようになっている。

これらトランスジェニックマウス以外に遺伝子破壊動物を用いた実験が広く行われるようになり、個体レベルにおける遺伝子の機能解析がなされている。その結果、さまざまな遺伝子の役割を遺伝子欠損動物個体に現れるフェノタイプとして認識できるようになり、多くの研究成果があげられている。受精の分野においても遺伝子操作動物を用いた解析が進み、これまで受精のメカニズムに関して広く信じられてきた事柄が否定されたり、大幅な修正を加えられたりしているほか、これまでまったく知られなかった因子が新たに重要な役割を担っていることなどが明らかにされつつある。

われわれは以前、精巣特異的な分子シャペロンであるカルメジンを持たない遺伝子改変マウスを作製した。その結果、その精子は形態や運動性は正常であるが、卵子を取り囲む透明帯と結合できないことを見いだした。その後、カルメジンノックアウトマウスと同様なフェノタイプが ADAM2 ノックアウトマウスにおいても報告された。われわれはカルメジン欠損マウスの精巣抽出物を用いた免疫沈降実験などから、これら 2 種類の遺伝子欠損マウスが非常によく似た不妊のフェノタイプを示した理由は、カルメジンが ADAM2 と特異的に結合し、シャペロンとして ADAM2 を膜へ移行させているためであることが示された。ADAM2 はもともと精子と卵子の融合に働く遺伝子であると言われてきたが、ノックアウト実験により融合には影響しないことが明らかとなった。同じくノックアウト実験で卵子では CD9 が精子との融合能に必須であることが報告されたが精子側の融合にかかわる因子については長らくの間、不明であった。今回われわれは新しく Izumo 遺伝子をクローニングし、Izumo が精子の融合能の形成に深く関与していることを明らかにすることができた⁽²⁾。遺伝子改変動物を通して見る受精や不妊のメカニズムについて最近の話題を紹介したい。

(1) Proc Natl Acad Sci U S A., 102, 4039-44 (2005)

(2) Nature, 434, 234-8 (2005)