

多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス
2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

野田 大地

熊本大学 大学院先導機構
准教授

遺伝子改変マウスを用いた配偶子相互作用とそのダイナミクスの解明

§ 1. 研究成果の概要

精子は卵細胞膜と相互作用して、卵へと取り込まれると、父性染色体を卵に送り込むと同時に、卵を活性化して受精が成立する。精子と卵の相互作用は、接着と融合の 2 ステップに分けられるが、その分子メカニズムはよく分かっていない。

精子膜タンパク質 IZUMO1 は融合に必須と考えられてきた。しかし、*Izumo1* KO ラットを作製して、KO 精子の受精能力を調べたところ、そもそも精子が卵に接着できなかった。そこで、マウス *Izumo1* KO 精子を卵透明帯除去卵と共培養して、KO 精子の卵への接着や融合能力を再び解析した。その結果、卵細胞膜に接着している KO 精子のほとんどが受精能力を獲得する前の精子（先体反応前精子）であることが分かった。卵透明帯を通過した精子は先体反応を起こしているが、精子の卵細胞膜への接着や融合を調べるアッセイ系では、観察しやすいなどの理由から卵透明帯除去卵を使っているため、今回のような結果の見落としが起こったと考えられる。以上から IZUMO1 は特に精子と卵の接着に重要なことを見出した。

さらに、破骨細胞の融合に必須な DCSTAMP/OCSTAMP のパラログ遺伝子で精巢特異的に発現する *Dcst1/2* に注目して、遺伝子改変マウスを用いた機能解析を行った。その結果、*Dcst1/2* KO オスと交配したメスからはほとんど産仔が得られず、交尾後の卵管から卵を回収したところ、KO 精子は透明帯と卵の間のスペースに蓄積していた。そこで上述した方法で KO 精子の卵への接着・融合能力を調べると、*Dcst1/2* KO 精子は卵へ接着するものの、融合できないことが明らかになった。またマウス DCST1/2 の受精における機能が他動物種でも保存されているのかを調べるために、脊椎動物の中でマウスと遠縁であるゼブラフィッシュで *dct1/2* を欠損させると、KO ゼブラフィッシュでもオスはほぼ不妊になり、その原因は KO 精子が卵細胞膜へと接着できないためだった。以上より、DCST1/2 が動物種を超えて受精において役割を担うことを明らかにした。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Matsumura T, Noda T, Satouh Y, Morohoshi A, Yuri S, Ogawa M, Lu Y, Isotani A, Ikawa M. Sperm IZUMO1 Is Required for Binding Preceding Fusion With Oolemma in Mice and Rats. *Front Cell Dev Biol* 9, 810118 (2022).
- 2) Noda T, Blaha A, Fujihara Y, Gert KR, Emori C, Deneke VE, Oura S, Panser K, Lu Y, Berent S, Kodani M, Cabrera-Quio LE, Pauli A, Ikawa M. Sperm membrane proteins DCST1 and DCST2 are required for sperm-egg interaction in mice and fish. *Commun Biol* 5, 332 (2022)