

分野：生命科学・医学系

キーワード：発生生物学、実験動物学、精子形成、脂質修飾

精子の形成に必要なタンパク質複合体を発見 —細胞質を除去できず折れ曲がる精子—

【研究成果のポイント】

- ◆ 精子の形成に重要なタンパク質複合体 TEX38/ZDHHC19 を発見
- ◆ TEX38/ZDHHC19 が脂質修飾を介して細胞質を除去しないと精子の頭部が折れ曲がる
- ◆ 男性不妊の診断や脂質修飾に着目した男性避妊薬の開発に繋がると期待

❖ 概要

大阪大学大学院薬学研究科大学院生の金田侑樹さん（博士後期課程）、大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（WPI-PRIME）の Lu Yonggang 特任准教授、大阪大学微生物病研究所の宮田治彦准教授、伊川正人教授らの研究グループは、**TEX38/ZDHHC19タンパク質複合体が精子の形成を制御する機構を世界で初めて明らかにしました。**

精子形成中に精子細胞内の細胞質^{*1} は取り除かれ、完成した精子に細胞質はほとんど

残っていません。細胞質の除去は精子形成に重要ですが、その制御機構はほとんど分かっていませんでした。今回研究グループは、TEX38とZDHHC19が複合体を形成することで安定化し、ZDHHC19が脂質修飾^{*2}により細胞質の除去を制御することを明らかにしました。細胞質が正しく除去されない精子は折れ曲がってしまい、卵子と受精できないことも分かりました。本研究成果は男性不妊の原因究明や、脂質修飾に着目した男性避妊薬の開発に繋がると期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS)」に3月4日(火)(日本時間)以降に公開されます。

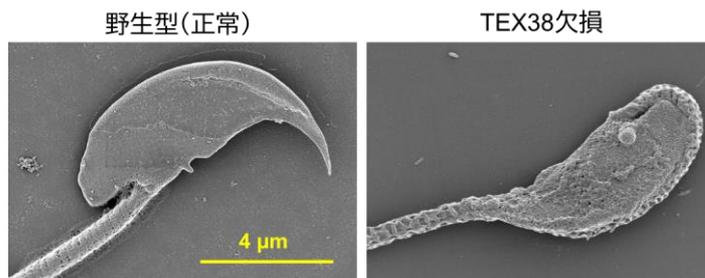


図1. マウス精子頭部の電子顕微鏡像

マウスの精子頭部は三日月型の特徴を持つが、TEX38欠損精子では頭部が後方に180度屈曲している。

Press Release

❖ 研究の背景

タンパク質に脂質が付加される脂質修飾により、タンパク質の構造や機能が変化します。パルミトイル化はもっとも代表的な脂質修飾で、パルミチン酸^{※3}がタンパク質に付加されます。40年以上前にウイルスのタンパク質のパルミトイル化修飾が初めて発見されて以降、現在までに3,500以上のタンパク質がパルミトイル化修飾を受けることが知られています (Zhou et al., Anal. Chem., 2019)。パルミトイル化は ZDHHC ファミリー^{※4}のタンパク質が担っています。近年、精巣特異的に発現するパルミトイル化酵素 ZDHHC19 を欠損させたマウスは、精子の頭部が異常に屈曲するために不妊になることが報告されました (Wang et al., Int J Mol Sci, 2021; Wu et al., Biol Reprod, 2022)。しかしながら、精子の頭部が折れ曲がってしまうメカニズムや、ZDHHC19 のパルミトイル化活性が精子形成に関与するのかについては不明でした。

❖ 研究の内容

発見1: TEX38 は精子の形成に重要である

精巣特異的に発現する TEX38 を欠損したマウスを作製したところ、精子の異常屈曲により不妊になることを見いだしました (図 1)。さらに詳細な解析を進め、TEX38 を欠損したマウスの精巣では ZDHHC19 の量が減少していることを突き止めました (図 2)。



図 2. マウス精巣における ZDHHC19 の量

正常な野生型マウスと比較し、TEX38 欠損マウスでは ZDHHC19 のタンパク質量が減少していた。

発見 2: ZDHHC19 を欠損させたマウスの精子細胞では細胞質が正しく除去されない

ZDHHC19 を欠損したマウスを作製したところ、既報通り、精子の異常屈曲により不妊になることを確認しました (図 3)。また、ZDHHC19 を欠損したマウスの精巣では TEX38 の量が減少していました。TEX38 と ZDHHC19 とが結合し、複合体を作りお互いに安定化することも明らかになりました。

さらに詳細な解析から、ZDHHC19 を欠損した精子細胞では細胞質が正しく取り除かれていないことを見いだしました (図 4, 5)。そのため、精子が折れ曲がると考えられます。

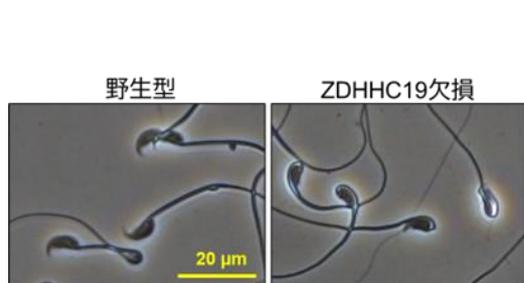


図 3. マウス精子の形態

ZDHHC19 欠損マウスにおいても頭部が屈曲した精子が観察された。

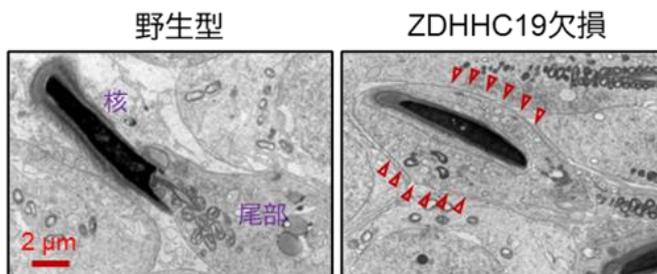


図 4. 精巣内の精子完成直前の電子顕微鏡観察像

野生型の正常なマウスでは、精子が完成する直前に細胞質が頭部(核)から除かれる。しかし ZDHHC19 欠損マウスでは、赤矢頭で示した細胞質が頭部に残ってしまう。

発見 3: ZDHHC19 のパルミトイル化活性は精子形成に重要である

パルミトイル化活性を持たない変異型 ZDHHC19 を作るマウス [ZDHHC19(C142S)変異マウス] を作製したところ、ZDHHC19 を欠損したマウスと同様に、精子の異常屈曲が観察されました。よって、

Press Release

ZDHHC19 のパルミトイル化活性が精子形成に重要であることが示されました。さらに解析を行い、TEX38/ZDHHC19 が ARRDC5^{※5} と呼ばれるタンパク質をパルミトイル化することも明らかにしました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

日本を含む先進諸国では 6 組に 1 組のカップルが不妊に悩んでおり、その半数は男性に起因すると言われています。TEX38 や ZDHHC19 はヒトでも保存されており、これらのタンパク質による脂質修飾不全が男性不妊の原因となる可能性があります。

また、日本では年間約 10 万件の人工妊娠中絶が行われており、その理由として予定外の妊娠が挙げられます。効果的な避妊法の開発が望まれています。女性用経口避妊薬が存在する一方、男性用経口避妊薬の開発は成功していません。TEX38/ZDHHC19 複合体が持つ脂質修飾活性を特異的に阻害することができれば、男性避妊薬の開発に繋がると期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025 年 3 月 4 日(火)(日本時間)以降に米国科学誌「米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS)」に掲載されます。

タイトル: “TEX38 localizes ZDHHC19 to the plasma membrane and regulates sperm head morphogenesis in mice”

著者名: Yuki Kaneda, Yonggang Lu, Jiang Sun, Keisuke Shimada, Chihiro Emori, Taichi Noda, Takayuki Koyano, Makoto Matsuyama, Haruhiko Miyata, Masahito Ikawa

なお、本研究は、JST 創発的研究支援事業 (FOREST、JPMJFR211F) の一環として行われました。そのほか本研究は、日本学術振興会 (科研費)、公益財団法人 武田科学振興財団、アメリカ国立衛生研究所 (NIH)、ビル&メリンダ・ゲイツ財団の支援を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 細胞質

細胞の中で遺伝情報を含む核以外の部分 (図 5)。

※2 脂質修飾

タンパク質に脂肪酸が付加される生化学的な修飾の一つ。脂質修飾を受けることで、タンパク質構造の安定化やタンパク質間相互作用の変化などが起こる。代表的なものとして、パルミトイル化やミリストイル化、GPI アンカーなどが挙げられる。

※3 パルミチン酸

炭素数 16 個の飽和脂肪酸。動植物中に広く分布しており、体内の主要な脂肪酸の一つ。

※4 ZDHHC ファミリー

Zinc finger, DHHC domain containing ファミリー。パルミトイル化を担うタンパク質ファミリー。内部にパルミトイル化活性に必要なアスパラギン酸-ヒスチジン-ヒスチジン-システイン (DHHC) ドメインを持つ。哺乳類には23種類が存在する。

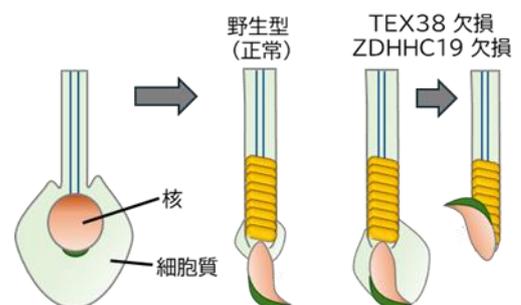


図 5. 精子形成における細胞質の除去

TEX38 あるいは ZDHHC19 が欠損すると細胞質が正しく除去されず、精子が折れ曲がる。

※5 ARRDC5

Arrestin-Domain Containing 5. 情報伝達に重要なタンパク質として知られるアレスチンの一つで、精巣に強く発現する。近年の研究で、精子形成に重要であることが明らかになった (Giasseti et al., Nat Commun, 2023)。

【宮田准教授のコメント】

パルミトイル化を担うと考えられる ZDHHC19 が精子形成に重要ということは知られていましたが、ZDHHC19 にはパルミトイル化活性がないという報告もあり、パルミトイル化による精子形成制御メカニズムはよく分かっていませんでした。今回、ZDHHC19 を安定化する TEX38 の発見により、パルミトイル化による精子形成制御機構の一端が解明されました。TEX38 を用いて ZDHHC19 を安定化することで、ZDHHC19 のパルミトイル化活性を比較的簡単に解析できることも分かりました。今回の研究を足掛かりに、パルミトイル化による精子形成制御機構の解明が加速すると期待されます。

❖ 参考 URL

微生物病研究所 遺伝子機能解析分野
<https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 微生物病研究所 准教授 宮田治彦 (みやたはるひこ)
教授 伊川正人 (いかわまさひと)
TEL: 06-6879-8375 FAX: 06-6879-8376
E-mail: hmiya003[at]biken.osaka-u.ac.jp (宮田)
ikawa[at]biken.osaka-u.ac.jp (伊川)

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 微生物病研究所 企画広報推進室
TEL: 06-6879-8357 FAX: 06-6879-8360
E-mail: biken-pr[at]biken.osaka-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432
E-mail: jstkoho[at]jst.go.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 創発的研究推進部 加藤豪 (かとうごう)
TEL: 03-5214-7276 FAX: 03-6268-9413
E-mail: souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp