

精子のタウリン不足が不妊を招く  
～精子が雌生殖器道内での浸透圧的ストレスを回避するメカニズムの発見～

研究成果のポイント

1. 精子は雄生殖器道内でタウリンを吸収することで、雌生殖器侵入時の浸透圧的ストレスによる受精能力喪失を回避することがわかりました。
2. 精子のタウリン不足が不妊を招くことが明らかになりました。
3. ヒト不妊症における原因不明の受精障害に対する新たな検査法や治療法の開発に繋がることが期待されます。

国立大学法人筑波大学生命環境系/つくば機能植物イノベーション研究センター 浅野敦之助教の研究グループは、コーネル大学のTravis教授およびStipanuk教授との共同研究により、精子が雌生殖器内で受ける浸透圧的ストレスに対する耐性を獲得するメカニズムの存在を明らかにしました。

精巣において形態的分化を終えた精子は、精巣上体管を通過しながら様々な機能性成分を取り込んだり、機能を終えた分子を放出することにより、受精機能を獲得します(これは「精巣上体成熟<sup>※1</sup>」と呼ばれています)。タウリンは、精巣上体管内腔液に豊富に存在しており、一般的に細胞内浸透圧調整、抗酸化作用、細胞膜安定化など様々な機能を有していることが知られています。精子においても、タウリンには精機能改善効果があることが古くから知られていました。しかし、その分子メカニズムは不明でした。

システインジオキシゲナーゼ(CDO)はシステイン代謝系の中核的酵素であり、タウリン合成を制御しています。Stipanuk教授の研究グループにより、CDO欠損マウスの雄は原因不明の不妊となることが報告されています。本研究では、このノックアウトマウスを使い、CDOの生殖系器官における発現と機能に加え、雄の不妊を引き起こす分子メカニズムの同定を試みました。その結果、CDOは精巣上体領域において豊富に発現してタウリン合成を司ること、また、精子は精巣上体管内腔液からタウリンを吸収することで、雌の生殖器道に侵入した際の浸透圧的ストレスに対する耐性を獲得することがわかりました。

ヒト生殖医療で好発する受精障害の主因は、精子や卵子の機能障害です。しかし、その分子メカニズムの解明はあまり進んでいません。本研究により、CDO欠損雄マウスの精子は、タウリン不足によって受精能力を喪失することが明らかになりました。このことから、ヒトにおける精巣上体成熟の分子メカニズム解明のみならず、原因不明とされてきた受精障害の有効な検査法および治療法の開発が期待されます。

本研究の成果は、2018年4月17日付でFEBs Journal誌でオンライン公開されました。

\* 本研究の一部はJSTテニユアトラック普及・定着事業によって実施されました。

## 研究の背景

高度生殖医療(ART)<sup>注2</sup>を受ける患者数は、1999年からの15年間で約11倍に増加する一方で、治療を何度受けても妊娠に至らない反復不成功症例も増えており、懸念が深まっています。受精障害は、反復不成功症例で好発する配偶子の機能不全です。通常の検査で発見することは難しく、体外受精を含むARTを受けなければ診断することができないことが多いのが現状です。

精巣上体は、細長い一本の迂曲した管で構成される雄生殖器道の1つで、男性不妊の原因探査や避妊薬のターゲット分子の探査で注目されています。精巣で形態分化を終えた精子は、精巣上体管を通過することで、受精に必須の機能を獲得します(精巣上体成熟)。遺伝子の転写翻訳機能を欠く精子にとって、このプロセスは受精能力の獲得に必須ですが、その分子メカニズムはほとんどわかっていません。

タウリンは精巣上体内腔液に豊富に存在するアミノ酸の1つで、その生合成は、主にシステインジオキシゲナーゼ(CDO)を含むシステイン代謝系に依存しています。Stipanuk教授の研究グループにより、CDO欠損マウスの雄は原因不明の不妊となることが報告されています。本研究では、このノックアウトマウスを使い、CDOの生殖系器官における発現と機能に加え、雄不妊を引き起こす分子メカニズムの同定を試みました。

## 研究内容と成果

受精能力試験により、CDO欠損精子は正常な受精能獲得および先体反応能力はあるものの、卵子への侵入能を著しく欠いていることがわかりました。さらに発現解析により、CDOは精子には存在せず、雄生殖器道では精巣上体にのみ強く発現していることがわかりました。さらに、その発現は、雄性ホルモンのアンドロゲン分泌によって高度に調節されることから、生殖において重要な役割を果たしていることが示唆されました。

そこで高効率液体クロマトグラフィー(HPLC)によるタウリン定量を行った結果、精巣上体においてCDOによって合成されたタウリンは、精巣上体成熟中の精子に吸収されることが明らかになりました。以上の結果を踏まえ、タウリンの精子における作用機構分子基盤を調べたところ、タウリンには、精子が雌生殖器道内に侵入した際に、浸透圧的ストレスによって鞭毛の変形が生じて運動性を喪失するのを防ぐ役割があることがわかりました。このことは、CDO欠損精子の受精能力がタウリンを処理することによって回復されることから裏付けられました。

以上の結果から、CDO欠損マウスにおいて原因不明だった雄不妊の原因は、精子が雌生殖器道内に侵入後、精巣上体成熟におけるタウリン不足によって運動障害が引き起こされることにあることが明らかとなりました(図1)。

## 今後の展開

本研究により、精子の受精能力獲得に関わる精巣上体成熟のメカニズムの一端が明らかになると共に、精子のタウリンの不足が不妊を引き起こすことが初めて示されました。

今後、ヒト不妊症における原因不明の受精障害とタウリンとの関係が明らかとなれば、精子タウリンに着目した新たな受精機能検査法や不妊治療法の開発への展開が考えられます。また、精子に起因する受精障害の誘起メカニズムの解明にも繋がるのが期待されます。

## 参考図

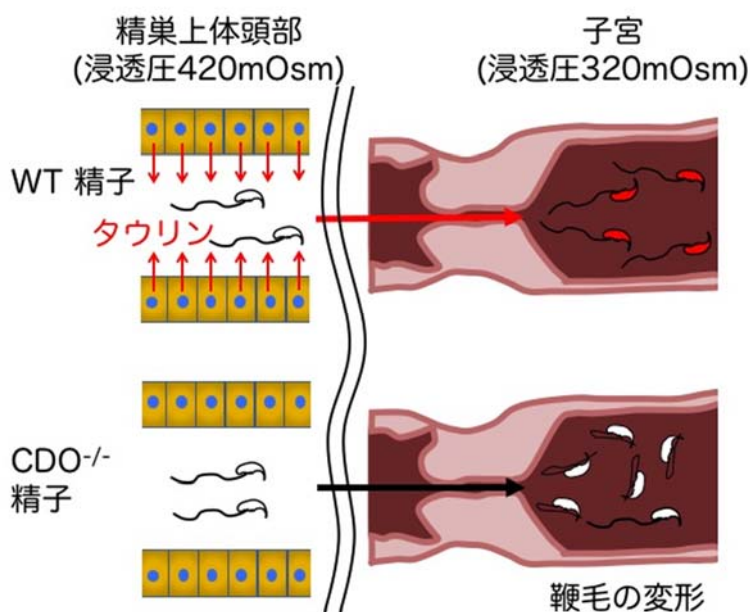


図 1. 雄生殖器道内でタウリンを吸収した精子は、雌生殖器に侵入した際に浸透圧的ストレスを受けても、受精能力を喪失しない(上)。雄生殖器道内にタウリンが分泌されないと、雌生殖器に侵入した精子は、浸透圧的ストレスによって鞭毛が変形し、受精能力を喪失する(下)

## 用語解説

注1) 精巣上体成熟

精巣上体通過中の精子が外部因子の作用により誘起するプロセスで受精能力の獲得に必須

注2) 高度生殖医療(ART)

体外受精、顕微授精、凍結融解胚移植などの先進的な生殖補助医療

## 掲載論文

【題名】 Cysteine dioxygenase is essential for mouse sperm osmoadaptation and male fertility.

システインジオキシゲナーゼはマウス精子の浸透圧調節と雄受精能力に必須である

【著者名】 Atsushi Asano<sup>a,b</sup> (Corresponding author), Heather B. Roman<sup>c</sup>, Lawrence L. Hirschberger<sup>c</sup>, Ai Ushiyama<sup>d</sup>, Jacquelyn L. Nelson<sup>b</sup>, Meleana M. Hinchman<sup>b</sup>, Martha H. Stipanuk<sup>c</sup>, Alexander J. Travis<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Japan

<sup>b</sup> The Baker Institute for Animal Health, Cornell University, Ithaca, New York, USA

<sup>c</sup> Department of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, New York, USA

<sup>d</sup> Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, Japan

【掲載誌】 FEBS Journal

DOI: 10.1111/febs.14449

## 問い合わせ先

浅野 敦之 (あさの あつし)

筑波大学 生命環境系 助教

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1