

平成 25 年度学術奨励賞受賞講演

ヒト男性不妊症の原因遺伝子解明および臨床医学への応用

旭川医科大学 宮本敏伸

今日、日本の最も深刻な社会問題のひとつとして間違いなく少子化問題が存在する。しかしながら、その背景として日本では不妊症カップルが増加傾向にあることは一般にはあまり認識されていないのが現状である。現在日本では、約10から15%のカップルが挙児希望をもちながら不妊に悩まされている。今日までの体外受精、顕微授精さらには TESE-ICSI 法に代表される不妊治療のめざましい進歩により、不妊治療の成果は着実に進歩が認められるものの、男性不妊症特に精巣内にすら成熟精子を全く有してない、いわゆる非閉塞性無精子症は現在でも不妊治療の大きな壁となっており、有効な治療法が確立されていないのが現状である。多くの患者が遺伝学的な素因を示唆されているものの、今なお、その原因のほとんどは明らかにされていない。

2003年、私はその遺伝子変異により減数分裂停止に起因する無精子症を引き起こす新たな遺伝子、ヒト SYCP3 を同定した。私はマウスをもとにヒト SYCP3 遺伝子を単離し、組織学的に減数分裂停止による無精子症と診断された患者から同意を得て血液から DNA を抽出し、mutation を検索した。結果、解析された18名の患者のうち2名において SYCP3 遺伝子上最も重要と思われる coiled coil domain 内の同部位に1塩基のアデニンの delition を検出し、この変異により frame shift が起こり、早期に stop codon が出現し、不完全な coiled coil domain を形成していることが判明した。さらに私はこの delition をもつ配列を発

現ベクターに導入し、蛋白を抽出し protein-binding assay を施行し、本来 coiled coil domain が有する蛋白結合能が全く失われていることを明らかにし、ヒト Y 染色体上の AZF 領域以外で初めて、無精子症の原因遺伝子を同定した。特筆すべき点はこの SYCP3 はヒト12番染色体上に位置している点である。ヒト SYCP3 は当時では AZF 領域以外で同定された世界で最初の無精子症原因遺伝子である。

以上の研究成果により、私はヒト常染色体上にも多数のヒト無精子症原因遺伝子が存在すると確信し、今日まで研究を行ってきた。

これまで新たなヒト無精子症原因遺伝子としてヒト MEI1, MEISETZ, PARP-2, UBR2, HORMAD1, SPATA17, SEPTIN12 など多数の遺伝子の同定に成功してきた。

Plk4 (Polo-like Kinase 4) 遺伝子は serine-threonine kinase をコードしており、Plk family のひとつであり、体細胞分裂後期の進展に必須である。Plk4 はマウスにおいて細胞分裂過程における中心小体の複製機能を有する。近年、Plk4 にヘテロに mutation をもつマウスがその精巣のサイズが減少し、また組織学的に germ cell の完全な消失を呈し SCOS による無精子症を示すことが明らかにされた。そこで、私はヒト PLK4 遺伝子がヒト SCOS の原因遺伝子かどうか解析した。解析の結果、本年ヒト SCOS の原因遺伝子としてヒト PLK4 遺伝子が明らかにされた。

学術奨励賞
受賞講演