

No.	23-2079	
Project Title	遺伝子組換え動物を用いた哺乳類精子の分子メカニズム解析と生殖進化研究	
Principal Investigator	Yoshitaka Fujihara (National Cerebral and Cardiovascular Center ・部長)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Manabu Ozawa (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・Associate professor)
	Project Member (s)	藤原祥高 (国立循環器病研究センター ・部長)
	Project Member (s)	濱口祥恵 (国立循環器病研究センター ・非常勤研究員)
	Project Member (s)	芳賀紗緒里 (国立循環器病研究センター ・非常勤研究員)
	Project Member (s)	野澤香織 (国立循環器病研究センター ・上級研究員)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（研究完了）

1. 研究概要

本研究では、哺乳類の生殖現象の中でも精子成熟および精子移行に着目し、受精能獲得に必須となる分子基盤の解明を目的として共同研究を実施した。

2. 研究成果および進捗状況

(1) 精巣上体における精子成熟機構の解析

精巣上体形成には、精巣内生殖細胞由来のルミクライン因子 *NELL2* が必須であり、精巣上体上皮から分泌されるプロテアーゼ *OVCH2* による精子膜タンパク質 *ADAM3* の成熟化を通じて、精子は受精能を獲得することを発見した (Kiyozumi et al., *Science*, 2020)。

研究二年度には、精巣上体由来 *LCN* 複合体が、精子膜タンパク質 *CMTM2A/B* を介して *ADAM3* に作用する新規分子機構を明らかにした (Sakurai, *Fujihara et al.*, *Andrology*, 2024)。

最終年度では、精子品質管理に関与する精子膜タンパク質 *TEX50* に着目した。*TEX50* 欠損マウスでは、精巣での精子形成は正常であるものの、精巣上体移行後に精子形態異常が生じ、不妊となることを見出した。これにより、*TEX50* が精子生存および成熟維持に必須であることを報告した (Haga et al., *PNAS*, 2025 : 発表論文)。

(2) 子宮内精子の卵管移行機構の解析

研究代表者はこれまで、*GPI* アンカータンパク質の生殖機能に着目した解析を行ってきた (*Fujihara et al.*, *PNAS*, 2013, 2019, 2021 ; *BOR*, 2014)。本研究では、新規に同定した精巣特異的 *GPI* アンカータンパク質 *X* の欠損マウスが、子宮内精子の卵管移行障害により不妊となることを見出した (未発表)。本表現型は、精子における *ADAM3* の消失と関連しており、現在、ノックインマウスを用いた局在および相互作用分子の解析を進めている。

また、卵管移行障害精子は透明帯結合不全を示すことが知られている (*Fujihara et al.*, *Exp Anim*, 2018)。研究代表者は、精子 *GPI* アンカータンパク質 *SPACA4* が透明帯通過に必須であることを明らかにした (*Fujihara et al.*, *PNAS*, 2021)。さらに、精子頭部膜タンパク質 *TEX46* の解析から、精子頭部先端構造による物理的貫通力が透明帯通過に重要であることを示した (*Fujihara et al.*, *PNAS Nexus*, 2024)。

以上より、精子の透明帯通過には、①*SPACA4* を介した分子相互作用、②*TEX46* に依存した精子頭部形態の維持、③鞭毛運動による推進力が協調して機能することを明らかにした。

3. 発表論文

Haga S, Nozawa K, Abbasi F, Kent K, Nagasawa N, Endo T, Miyata H, Ikawa M, Matzuk MM, *Fujihara Y* (co-corresponding author), Testis expressed 50 is essential for maintaining sperm acrosome integrity during epididymal transit, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 122(36):e2507930122, 2025 (PMID: 40906813)