

論文審査の要旨

報告番号	総研第 510 号	学位申請者	永田 青海
審査委員	主査	中川 昌之	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	浅川 明弘	副査 小林 裕明
	副査	田川 義晃	副査 桑木 共之

Mouse model of chorea-acanthocytosis exhibits male infertility caused by impaired sperm motility as a result of ultrastructural morphological abnormalities in the mitochondrial sheath in the sperm midpiece

(有棘赤血球舞踏病モデルマウスは、精子中片部のミトコンドリア鞘の超微細構造異常を原因とした精子の運動障害により、雄性不妊を呈する)

【序論及び目的】有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis ; ChAc) は、口腔周囲や四肢軀幹の舞踏運動を中心とする不随意運動と末梢血有棘赤血球症が成人期に発症する稀な遺伝性神経変性疾患である。常染色体劣性遺伝と考えられており、我々は以前に 9 番染色体長腕 21 に存在する *VPS13A* を原因遺伝子として同定し、*Vps13a* exon 60-61 を欠損させたモデルマウス (ChAc モデルマウス) を作成し、同部位がコードする chorein タンパクの欠損を確認している。ChAc モデルマウスには雄性不妊が認められた。本研究では ChAc モデルマウスにおける雄性不妊の原因を同定することを目的とした。

【材料及び方法】*Vps13a* exon 60-61 を欠損させた 129S6/SvEv ストレインマウス (ChAc モデルマウス, ChAc^{Del/Del}) および野生型マウス (wild type) を使用した。生殖行動については嗅覚探索行動テスト (Odor-sniffing test) および生殖行動テスト (Male sexual behavior test) を用いた。精子はその数について精子数検査、運動性について精子運動性検査を施行した。Chorein タンパクの局在性については免疫蛍光染色法を用い、精子の微細構造について電子顕微鏡での観察を行った。精子における、エネルギー源の比較のために ATP 測定を行った。

【結果】ChAc^{Del/Del} 群と wild type 群とを比較し、生殖行動および精子数では差を認めなかったが、精子運動性検査において ChAc^{Del/Del} 群で運動性の著明な低下を認めた。免疫蛍光染色では、chorein タンパクはミトコンドリアが存在する精子の中片部に局限していた。電子顕微鏡観察では、ChAc^{Del/Del} 群において精子ミトコンドリア構造異常を認めた。ATP 量測定においては両群に有意差を認めなかった。

【結論及び考察】本研究から得られた結論として、chorein タンパク欠乏がミトコンドリア形態の超微細構造障害を引き起こしており、中片部関連の精子運動障害との関連性が示唆された。しかし ChAc のヒト男性患者に子孫を認めていることからヒトでは生殖能力を有する可能性があり、ChAc モデルマウスの精子にみられる病態は、ヒトとは異なる可能性がある。

オートファジー/マイトファジープロセスに関連するタンパク質が精子に存在し、おそらく運動性および生存能力などの精子機能に関連すると言われている。また、chorein は α -tubulin 及び HDAC6 と相互作用することで、オートファジーに関与していることが報告されている。さらに酵母 VPS13 は細胞膜接触部位に局在しており、ミトコンドリア維持に重要で、マイトファジー経路を抑制している。

本研究の結果と上記の考察を総合すると、chorein の喪失は、オートファジー/マイトファジー経路の障害、マウス精子のミトコンドリアにおける超微細構造異常、およびマウス精子の運動性の障害を引き起こす。これらの結果は、chorein が、マウス精子におけるミトコンドリアの超微細構造および ATP 非依存性運動機能を維持する上で重要な役割を果たしていることを示唆している。

本研究は ChAc モデルマウスの雄性不妊について研究した報告である。単一遺伝子性の神経変性疾患における責任タンパク質とミトコンドリアとの関連性を示したものであり非常に興味深い。よって学位論文として十分な価値を有するものと判定した。