



平成 24 年 11 月 20 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

## 精子が卵を目指すしくみ 運動方向を制御するタンパク質を発見

### 研究のポイント

1. 精子が受精を果たすために卵に寄る際の運動方向転換のしくみはわかっていなかった。
2. 今回、新規タンパク質「カラクシン」がその運動方向転換を司っていることを解明した。
3. カラクシンはカルシウムの存在下で運動のモータータンパク質に結合する。
4. この結合により、精子鞭毛の波形が変化して運動方向が変わる。
5. この発見は、ヒトの生殖医療の他、繊毛病などの疾患治療につながると期待される。

### 研究の概要

国立大学法人筑波大学【学長 山田信博】（以下「筑波大学」という）下田臨海実験センター【センター長 稲葉一男】稲葉一男教授の研究グループは、精子が卵に寄る際の方向転換を司るタンパク質を発見しました。

精子が卵に受精するにあたって、精子はランダムに運動しているわけではなく、卵に向かって運動します。これは「走化性」と呼ばれる現象で、受精を効率よく成功させる上で極めて重要な性質であり、ほとんど全ての動物、植物の精子が備えています。卵からは精子を引き寄せるための誘引物質が出ており、精子は、その濃度勾配を感知して卵に近づくものと考えられています。その際に精子の中のカルシウムイオンが上昇することが必要であることはすでにわかっていました。しかし、カルシウムイオンがどのようなしくみで精子の運動方向を制御しているのかは不明でした。

今回の研究では、海産生物ホヤから稲葉らが 2009 年に発見した新規カルシウ

ム結合タンパク質「カラクシン」が、運動を司る分子モーターにブレーキをかけることで、精子の方向転換を調整していることを明らかにしました。

カラクシンはヒトをはじめ多くの生物に存在するタンパク質です。本研究の成果はヒト精子の運動機構の理解、ひいては不妊治療や避妊薬の開発などにつながります。また、同じタンパク質は体内の繊毛にも存在しているため、脳や肺の繊毛異常が原因で起こる疾患の理解にもつながることが期待されます。

本研究は、情報通信研究機構未来 ICT 研究所の大岩和弘博士、東京大学農学生命科学研究科の田之倉優教授らとの共同研究です。

### 研究の背景と経緯

精子が卵に引き寄せられる現象である「精子走化性」は、ほとんどの動物と植物において見られ、受精を成功させる上できわめて重要です。放出された精子はランダムに動くわけではありません。卵からは精子を誘引する物質が出ており、精子はそれを感知して卵に近づいていきます。

海産動物など体外受精を行う生物では、精子は比較的まっすぐに進む「直進運動」と、卵の方向に運動方向を変える「ターン運動」が交互に起り、卵への走化性が可能となります（図1）。ターン運動の際に、精子のしっぽ（鞭毛）の波形を見ると非対称になっています。対称波を描いている場合には精子は直進運動をし、非対称を描いている場合にはターン運動をします（図2）。したがって、精子走化性においては精子が卵に寄る際の非対称波がきわめて重要です。これまでの研究で、精子の鞭毛運動の波形が非対称化する際には精子内のカルシウムイオンが一時的に上昇し、運動方向が変わることがわかっていました。しかし、非対称波が生じてターン運動を可能にしている分子メカニズムは不明でした。

精子の鞭毛の中には、「微小管」とよばれる繊維構造と、「ダイニン」とよばれる分子モーターが存在します。ダイニンが力を発生させて微小管を動かすことが鞭毛運動の原動力となっています。稲葉らは、ダイニンに結合する新規のカルシウム結合タンパク質を3年前に発見し、「カラクシン」と命名しました。今回の研究では、このカラクシンが精子の走化性を司っていることを証明しました。

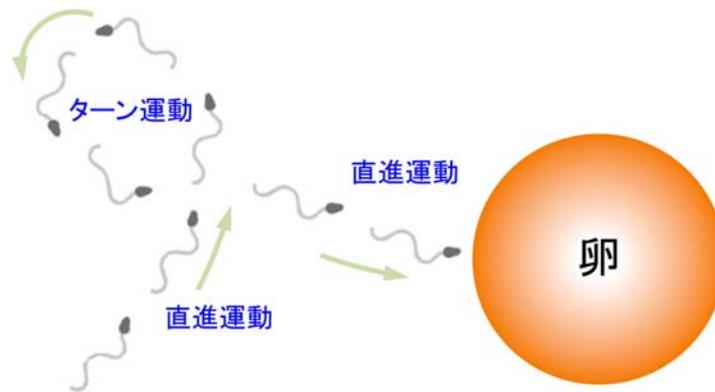


図 1. 精子の走化性。卵から誘引物質が放出され、精子が直進運動とターン運動を繰り返しながら卵に近づいていく。

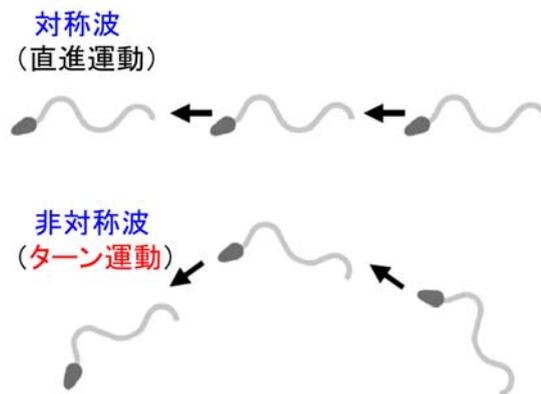


図 2. 精子の鞭毛波形と運動方向の関係。鞭毛により上下対称の波（対称波）が伝わる場合には精子は直進し、非対称の波（非対称波）が伝わる場合にはターン運動をする。

### 研究の内容

研究グループは、まずカラクシンの作用を阻害する物質を加えて精子の運動を調べました。すると、直進運動とターン運動のパターンが見られなくなり、その場で回転運動をするのみで卵に近づけなくなることを観察しました。詳しく解析したところ、その原因は、非対称波が伝播しないためにターン運動ができなくなるためであることが明らかになりました。さらに、鞭毛中のダイニンと微小管を取り出し、微小管の動きを調べたところ、高濃度のカルシウムとカラクシンが存在すると、ダイニンによる微小管の運動が抑えられることがわかりました。これらの観察により、精子鞭毛の非対称波の伝播、ひいては精子の

走化性にとっては、カラクシンがカルシウムと結合することでダイニンによる微小管の運動が抑えられることが必須であることが明らかとなりました（図3）。

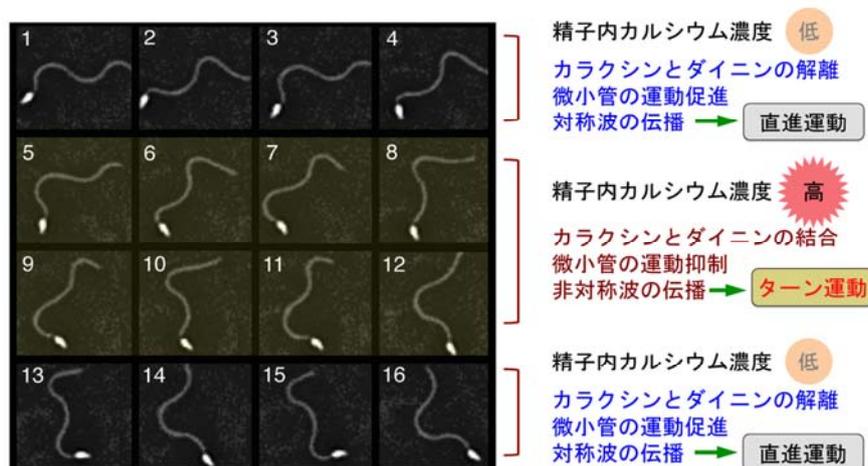


図3. 今回明らかになった精子ターン運動のメカニズム。  
左は実際の高精子の波形変化のようす。

#### 今後の展開

カラクシンはヒトを含め多くの動物に存在します。今回の研究は、ヒト精子の走化性メカニズムの解明につながるとともに、不妊治療や避妊剤の開発に応用できる可能性があります。また、ヒトの体内にはいたるところに繊毛が生えており、重要な役割を果たしています。繊毛に異常が生じると、水頭症や気管支炎、腎炎など、深刻な疾患を引き起こします。これらは「繊毛病」と呼ばれています。カラクシンは繊毛にも存在しており、そこでもカルシウムに依存した運動の調節を行っていると考えられます。今回の研究成果は、繊毛病の原因解明にも一石を投じることが期待されます。

#### 掲載論文

論文タイトル：

Calaxin drives sperm chemotaxis by  $\text{Ca}^{2+}$ -mediated direct modulation of a dynein motor  
(カラクシンはカルシウムを介してダイニンモーターを直接調節することにより精子走化性を司る)

掲載誌：

Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America

(米国科学アカデミー紀要)

2012年11月19日週の同誌オンライン速報版で公開されます。

著者：

水野克俊（筑波大学）、柴小菊（筑波大学）、岡井公彦（東京大学）、高橋裕輔（東京大学）、志鷹裕司（情報通信研究機構）、大岩和弘（情報通信研究機構）、田之倉優（東京大学）、稲葉一男（筑波大、責任著者）

#### 謝辞

本研究は、科学研究費補助金新学術領域研究「動植物に共通するアロ認証機構の解明」の支援を受けて行われました。

発表者

筑波大学下田臨海実験センター センター長／教授

稲葉 一男（いなば かずお）