

2022年5月25日

自然科学研究機構 基礎生物学研究所  
横浜市立大学  
熊本大学

## 高温で精子が作られないメカニズムの解明に向けて前進

多くのほ乳類の精巣は、陰囊で冷やされています。精巣の温度が上昇すると、精子形成が障害され、男性不妊をもたらす一因となっています。基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門の平野高大研究員（元 総合研究大学院大学 大学院生、元 日本学術振興会特別研究員 DC1）と吉田松生教授、横浜市立大学大学院医学研究科の小川毅彦教授、熊本大学 発生医学研究所の石黒啓一郎教授らは、マウス精巣の体外培養を用いて、精子形成の温度感受性を詳細に調べました。その結果、精子形成の複数のステップが、温度に厳密に依存して障害されることを明らかにしました。とりわけ、陰囊の温度（34°C）で培養すると精子が作られる一方、体深部の温度（37-38°C）では相同染色体を精子に分配する減数分裂がうまくいかず、細胞死を起こすことが分かりました。本研究は、ほ乳類精子形成の温度依存性を明らかにし、そのメカニズムに光を当てるものです。この成果は、2022年5月26日付けで *Communications Biology* 誌に掲載されました。

### 【研究の背景】

ほ乳類の精巣は、体幹の深部で発生したのちに陰囊まで降下します。陰囊の温度は、熱放散によって体深部より 2-6 度低く保たれています。陰囊を持たないほ乳類も、いろいろな方法で精巣を冷やしています。例えばイルカは、海水で冷えた静脈血で精巣に行く動脈血を冷却する、対向流熱交換系を発達させています。精巣が正常に降下しない停留精巣や、精巣を腹腔に引き上げる人工停留精巣では精子形成が障害されますが、これは、精巣温が上昇したためとされています（図1）。精巣静脈瘤や生活習慣が原因で精巣の温度が上昇しても、精子形成は障害を受けます。

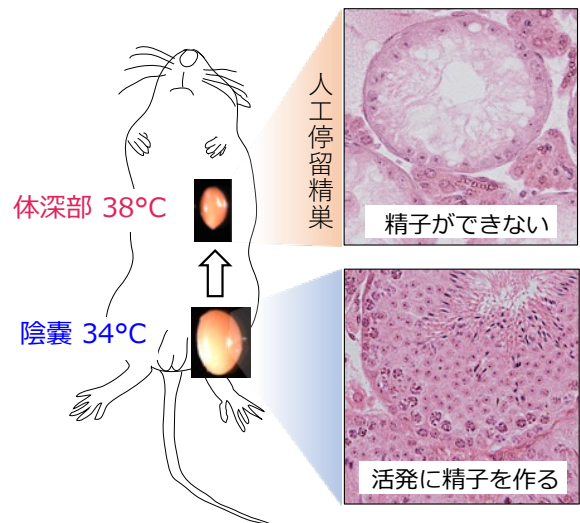


図1：人工停留精巣に見られる精子形成障害

陰囊(34°C)では活発に精子を作るが、腹腔の体深部(38°C)に精巣を引き上げる人工停留精巣では、精子形成は強く障害される。

精子形成の温度感受性は、動物実験によって盛んに研究されてきました。その多くは、人工停留精巣を作り出したり陰嚢を温浴に浸けることで、精巣温を上昇させています。しかし、これらの実験では、精巣温を正しく測定したり望みの温度にコントロールすることは困難です。さらに、内分泌系や神経系などの外部要因を排除することはできません。そこで本研究では、研究グループの小川毅彦らが開発した精巣の体外培養法を用いて温度だけを精密に変化させ、精子形成に与える影響を評価しました。

### 【研究の成果】

精子形成は、体細胞分裂を行う精原細胞、減数分裂を行う精母細胞、半数体で精子へと形を変える精子細胞のステップに大きく分けられます。マウス精巣を様々な温度で培養したところ、37-38°Cでは減数分裂の進行（正確にはパキテン後期への移行）が、36-37°Cでは減数分裂の完了が、35-36°Cでは精子細胞の成熟が、それぞれ障害されることが分かりました(図2)。このことから、温度の上昇だけで精子形成障害の原因となること、複数の温度感受性ステップが存在すること、わずか1°Cの違いで障害を受けるステップが異なることが明らかとなりました。いずれも、体外培養法を用いることで初めて発見することができた現象です。

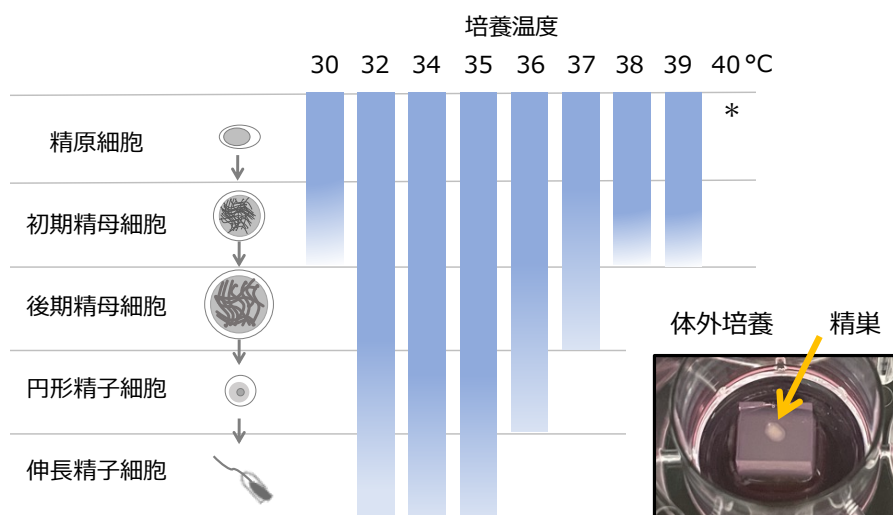


図2：精巣の体外培養で明らかになった精子形成の温度感受性

精巣を異なる温度で体外培養した時に観察された精子形成の段階を、青色の帯で示す。

\*40°C では生殖細胞が全く観察されなかった。

次に、深部体温に相当する37-38°Cで観察された減数分裂の異常を詳しく調べました(図3)。減数分裂は、相同染色体を半数体の精子(メスでは卵)に分配する特殊な細胞分裂です。まず染色体DNAが数百か所で切断され(二重鎖切断)、それを修復する時に相同染色体同士がペアリングします(対合と言います)。対合が完了すると次のステップに進み、ペアを作っていた相同染色体が分離し、別々の細胞に分配されて染色体数が半分になります。34°Cで培養した時はこのプロセスが正常に進行しました。しかし、37-38°Cでは、二重鎖切断が十分に修

復されず、全く対合できない染色体や、相同でない相手と対合する染色体がみられました。このような細胞は、「減数分裂期チェックポイント」と呼ばれる異常な細胞を監視して排除するメカニズムによって、細胞死を起こしていました。このことから、精巣を低温に保つ陰嚢と、高温で傷んだ細胞を除去するチェックポイントの働きによって、低温で作られた精子だけが受精して次世代を作っていることが分かりました。

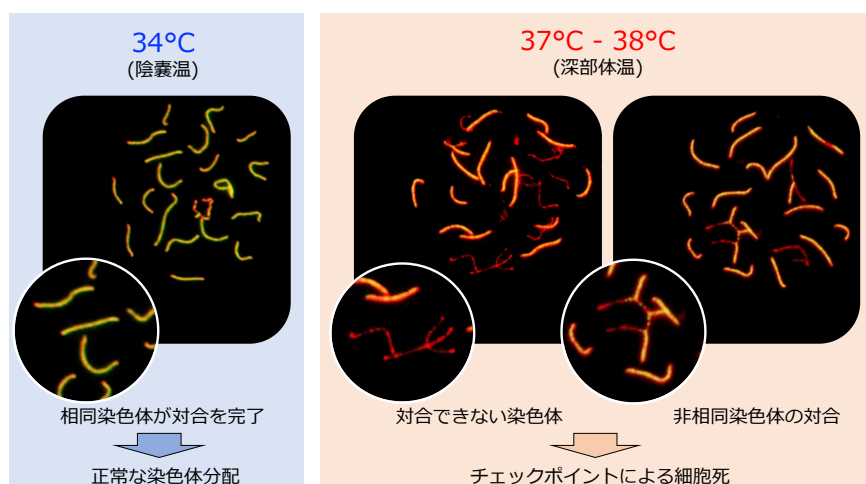


図3：37-38°C（体深部の温度）で培養した時におこる減数分裂の異常

34°C（陰嚢の温度）では全ての相同染色体ペアが完全に対合し、減数分裂を完了して精子が作られる。37-38°C（腹腔の温度）では、染色体が全く対合しなかったり（細い糸状の構造）、相同でない染色体が対合する（不規則な枝分かれ構造）などの異常が起こり、減数分裂期チェックポイントによって細胞死を起こす。

### 【今後の展望】

本研究は、マウス精巣の体外培養を活用することで、精子形成が緻密な多段階の温度感受性を持つことを明らかにしました。今後、この知見を基盤として、精子形成の温度感受性の研究が発展することが期待されます。特に、温度依存的に減数分裂などが障害される分子メカニズムは、大変興味深い課題です。オスの精子形成とは対照的に、メスの卵形成が体深部の高温環境で進行することは、この問題を解く手がかりとなるでしょう。その成果は、男性不妊治療への応用が期待されるだけでなく、ほ乳類がなぜ低温で精子を生産するのかという生物学的意義を考察する上で重要な知見となると期待されます。

**【発表雑誌】**

雑誌名 *Communications Biology*

掲載日 2022年5月26日

論文タイトル: Temperature sensitivity of DNA double-strand break repair underpins heat-induced meiotic failure in mouse spermatogenesis

著者: Kodai Hirano, Yuta Nonami, Yoshiaki Nakamura, Toshiyuki Sato, Takuya Sato, Kei-ichiro Ishiguro, Takehiko Ogawa, Shosei Yoshida

DOI: 10.1038/s42003-022-03449-y

**【研究グループ】**

本研究は、基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門、横浜市立大学大学院医学研究科 臓器再生医学教室、熊本大学発生医学研究所 染色体制御分野によって実施されました。

**【研究サポート】**

本研究は、科学研究費助成事業(15J07680, 17J08368, 16H01398, 16H01257, 19H05245, 19H05743, 18H05546, 18H05551)、日本医療研究開発機構(AMED) 革新的先端研究開発支援事業(JP18gm0910011)のサポートを受けて実施されました。