



岡田 由紀 教授

Yuki OKADA

研究分野：エビジェネティクス、生殖発生学

研究内容：ほ乳類の精子形成過程で起こる大規模なクロマチン変化、特に精子核(クロマチン)凝縮の分子メカニズムを、主にマウスを用いて生化学的・分子生物学的・解剖組織学的に研究しています。最近ではヒト精子のクロマチン異常と男性不妊との関係についても調べています。

1998年 北海道大学獣医学部卒業  
2002年 北海道大学大学院獣医学研究科修了 博士(獣医学)  
2002年 北海道大学大学院医学研究科/科学技術振興機構 CREST研究員  
2003年 University of North Carolina at Chapel Hill  
博士研究員、学振海外特別研究員、リサーチスペシャリスト

2009年 京大生命科学系キャリアパス形成ユニット 特定助教  
2012年 東京大学分子細胞生物学研究所 特任准教授  
2016年 東京大学分子細胞生物学研究所 准教授  
2020年 東京大学定量生命科学研究所 教授

## 精子における究極のDNA収納術

### 1) ほ乳類の精子形成について

ほ乳類の精巣では、精原細胞と呼ばれる未分化な生殖細胞が、自己複製と娘細胞の産生を繰り返すことで、オス個体の生涯にわたって精子を作り続けます。精子形成には、体細胞増殖にはない特徴的なステップが2つあります。ひとつは減数分裂です。精原細胞は体細胞と同じ二倍体のゲノムを持ちますが、減数分裂期に入るとDNA複製を行って四倍体の精母細胞となり、その後2回の分裂を経て一倍体の精子細胞となります。もうひとつの特徴的なステップは、精子核凝縮です。減数分裂後の精子細胞は、最初はまるい形をしています(円型精子細胞)、徐々に核が小さく細長くなり尻尾が生え(伸長精子細胞)、最終的にオタマジャクシ型の精子になります。通常細胞核は直径が8マイクロン前後ですが、精子核は約2x5マイクロンの楕円形をしており、容積に換算すると精母細胞の約50分の1しかありません。このわずかな核スペースにゲノムDNAを詰め込む必要があります。

### 2) 精子の核凝縮について

それではこのDNAの詰め込みはどのように行われるのでしょうか。ほ乳類のゲノムDNAは長さが約2mと言われており、これを直径8マイクロンの核内に収納するためには、DNAを「上手く」折りたたむ必要があります。この折り畳みを実現しているのが「クロマチン」という構造で、ヒストンと呼ばれる円盤状のタンパク質の周りにDNAを巻き付けることで、DNAを効率よく折り畳んでいます。赤血球を除く全ての細胞にヒストンは大量に存在し、DNAの

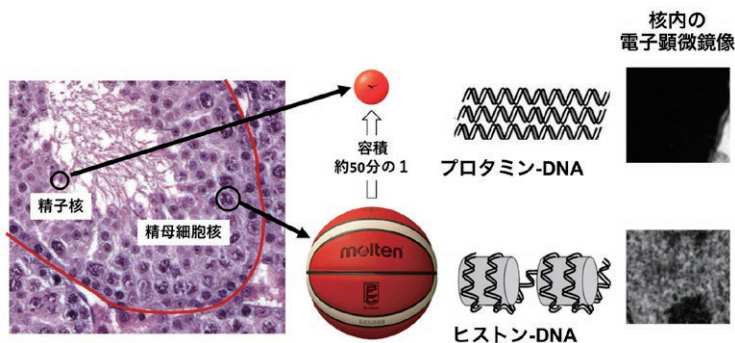
収納に貢献しています。

しかし、いくらヒストンがDNAを効率よく折りたたんでも、体細胞の数十分の1しかない精子核にDNAを収めることは不可能です。そこで精子は成熟途中でヒストンを捨て、DNAをよりコンパクトに収納することができるプロタミンというタンパク質を使って、体細胞よりもさらに強固にDNAを折り畳みます。これによって核内にDNAが収まるだけでなく、受精までの間に様々な環境因子に晒される精子DNAを物理的に保護できるという利点もあります。さらに、精子は核と尾との間に、泳ぐために必要なエネルギーを供給するミトコンドリアを大量に貯蔵する一方で、核内ではヒストンだけでなく様々なタンパク質が排除・分解され、機能的なタンパク質は殆ど残っていないとも考えられています。このように精子は、卵子に自らのDNAを安全に受け渡すことに特化した、ユニークな細胞であると言えます。

### 3) 精子を介したエピゲノム遺伝について

このように、その機能を自らのDNA運搬に特化したかのように見える精子ですが、一方で近年、精子を介して父親から子に「DNA以外の何か」が遺伝する現象が多数報告されています。例えば、高脂肪食を食べさせたオスマウスの仔は糖代謝に異常をきたす等です。これらは栄養ストレスなど、父親個体が置かれた環境によって変化し、さらにDNA(=ゲノム)の異常を伴わないことから「エピゲノム遺伝」と呼ばれています。この経精子エピゲノム遺伝の本体は諸説が提唱されており、その解明が待たれるところです。

図1 精子形成の模式図



精子形成は精原細胞が自己複製と娘細胞の産生を繰り返すことで起こる。精原細胞は一回数分裂したのちに減数分裂期に入り、精母細胞になる。減数分裂終了後は徐々に核が小さく長くなり尻尾が生えて(円型精子細胞→伸長精子細胞)、最終的に精子になる。

図2 精子核凝縮のイメージ図



精子形成過程で最も核容積が大きい精母細胞に比較すると、精子核の容積は約1/50で、バスケットボールと野球ボールくらいの差がある。精母細胞ではDNAはヒストンタンパク質に巻き付いた「クロマチン構造」をとっているが、これでは精子核にDNAを収納できないため、精子核ではヒストンの代わりにプロタミンタンパク質を使ってDNAをさらに強固に折りたたむ。それぞれの核の構造を電子顕微鏡で観察すると、精母細胞核にはクロマチンの「ブツブツ」が見えるが、精子核はほぼ真っ黒になる。これはプロタミン-DNA構造が、電子顕微鏡でも判別できないほど高次に凝縮しているためである。