

報道関係者各位

2020年1月15日  
国立成育医療研究センター

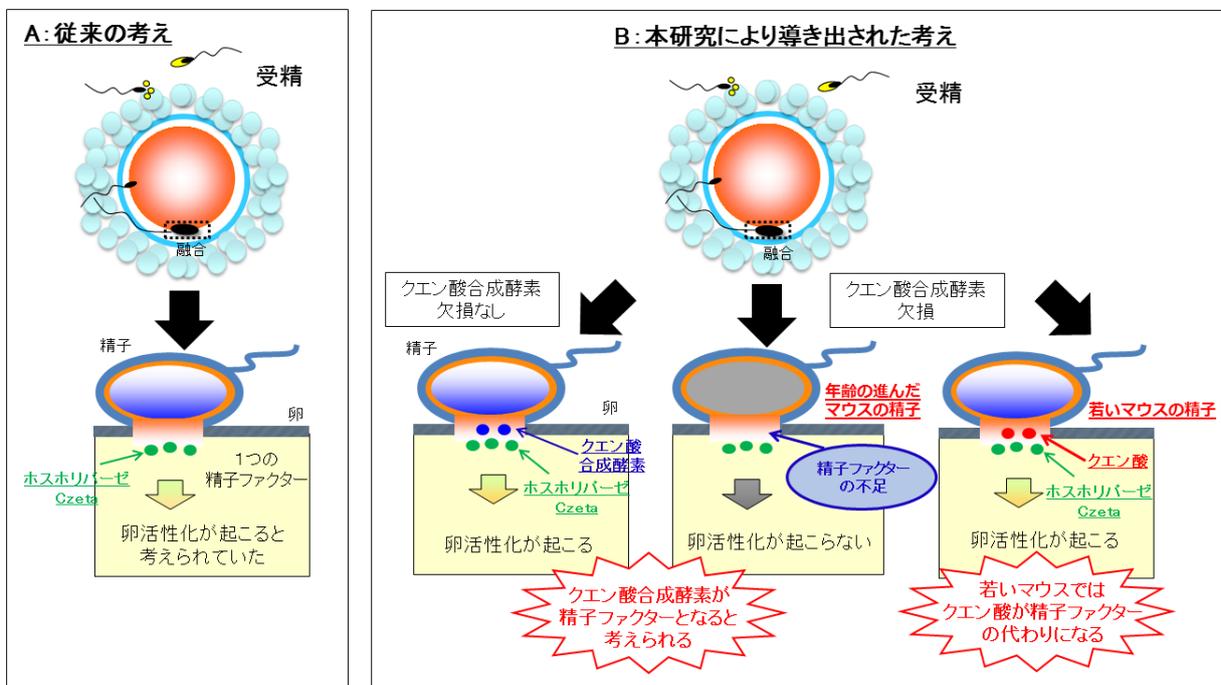
世界初・「卵活性化」の新たな精子ファクターを発見  
～「精子の老化」には、クエン酸が大きく関係している可能性～

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）研究所の生殖研究グループ（康宇鎮研究員、宮戸健二室長）は、精子の中にある「クエン酸合成酵素」が受精卵を活性化させる精子ファクターとなる事を、マウスを使った研究で明らかにしました。これは、世界初の研究成果です。

さらに、「クエン酸合成酵素」の働きが年齢とともに弱まり「クエン酸」を合成できなくなることによって、男性不妊を発症する可能性があることも本研究により分かりました。見た目は元気に動き回る精子でも受精卵の活性化を促せない「精子の老化」に、「クエン酸」が大きく関わっている可能性があります。

今後、人での研究が進むことによって、精子に含まれる「クエン酸」の含有量から男性不妊のリスク要因評価への応用が期待されます。

この研究成果は、米国の病理学会誌”Laboratory Investigation”に掲載されました。



【卵活性化の仕組み】

### 【プレスリリースのポイント】

・これまで1つだと考えられていた「卵活性化」の精子ファクターですが、「クエン酸合成酵素」も精子ファクターとしての働きを持つことを発見しました。これは、世界初の研究成果になります。

・「クエン酸合成酵素」は年齢と共に働きが弱まるため、年齢を重ねると精子の「クエン酸」含有量も減っていきます。見た目は元気に動き回る精子でも「卵活性化」を促せない「精子の老化」に、クエン酸が関係していることが考えられます。

・この研究が進むことによって、男性不妊のリスク診断や原因解明に役立つ事が期待されます。

### 【背景・目的】

不妊症は女性だけの問題ではなく、半数は男性に原因があり、精子を作ることができない「無精子症」、精子が少ない「乏精子症」が知られています。

その一方で、精子が作られるのに受精できない症例や、年齢にともなって進行する男性不妊もあります。こういったケースは、診断も難しく、原因も明らかにされていません。このような状況から、加齢による男性不妊の原因を明らかにするため、研究を行いました。

### 【研究概要】

精子と卵子が融合することで、受精卵が作られます。しかし、精子と卵子が融合したからといって必ずしも全ての受精卵が細胞分裂を始める胚になるわけではありません。受精卵が細胞分裂を始める＝「卵活性化」のためには、精子が卵子に融合したことを知らせるシグナルが必要です。このシグナルは、卵子内でカルシウム濃度が上昇し伝播していく現象ですが、そのためには、精子から卵子への物質の移行が必要となります。この物質は精子ファクターと呼ばれ、従来は「ホスホリパーゼ C ゼータ」1つと考えられてきました。しかし、イモリの研究では「クエン酸合成酵素」も精子ファクターとして働くことが知られています。当研究グループは、この酵素や、酵素によって合成される「クエン酸」がマウスの卵活性化にどのように関係しているのかを研究しました。

マウスには「クエン酸合成酵素」が2つあり、1つは精子の頭部に非常に多く存在することが分かりました。そこで、まず頭部の酵素を欠損させた雄マウスを作りました。すると、人間の年齢に換算し30歳程度までのマウスは、もう一方の「クエン酸合成酵素」の働きが活発で、精子の「クエン酸」含有量はあまり変わりませんでした。しかし、30歳を超えるマウスでは「クエン酸合成酵素」の働きが弱まっていて「クエン酸」含有量の減少が見られました。

次に、それらのマウスの精子で「卵活性化」が起こるかどうか見ます。「クエン酸」含有量の変わらない若いマウス（人間に換算し 30 歳程度まで）では、欠損させた「クエン酸合成酵素」の代わりに「クエン酸」が精子ファクターとして働き、正常に「卵活性化」が起こりました。しかし、「クエン酸」が少ない精子では、「卵活性化」が起こりづらくなり、雄性不妊を発症することが分かりました。

本研究により、精子ファクターは少なくとも 2 つあること。さらに、第 2 の精子ファクターである「クエン酸合成酵素」が加齢によりその働きが弱まり、精子内で合成される「クエン酸」含有量も減少すると、男性不妊を発症する可能性があることが明らかになりました。

### 【今後の展望】

今後は、男性不妊患者での研究を検討しています。この研究が進むと、精子に含まれる「クエン酸」の含有量を測定することによって、男性不妊のリスク要因を評価する方法の開発などが期待されます。

### 【発表論文情報】

- ・ 著者：康宇鎮<sup>1</sup>，原田裕一郎<sup>1</sup>，大和屋健二<sup>2</sup>，河野菜摘子<sup>3</sup>，金井誠也<sup>3</sup>，宮本義孝<sup>1</sup>，  
中村彰宏<sup>1</sup>，宮戸真美<sup>1</sup>，林良樹<sup>4</sup>，黒木陽子<sup>1</sup>，齊藤英和<sup>1</sup>，岩尾康宏<sup>5</sup>，梅澤明弘<sup>1</sup>，  
宮戸健二<sup>1</sup>
- ・ 所属：<sup>1</sup>国立成育医療研究センター；<sup>2</sup>順天堂大学；<sup>3</sup>明治大学；<sup>4</sup>筑波大学；<sup>5</sup>山口大学
- ・ 題名：Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction
- ・ 掲載：Laboratory Investigation

### 【問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
企画戦略局 広報企画室 村上・近藤  
電話：03-3416-0181（代表）  
E-mail:koho@ncchd.go.jp