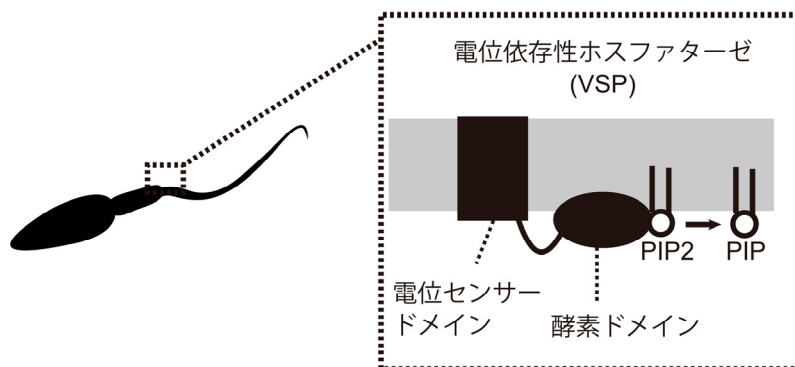


【目的】 脳波や心電図の計測から分かるように、我々の身体中では常に、「電気信号」が生成されている。このような「電気信号」の生成・感知メカニズムについては教科書的には、主に「電位依存性イオンチャネル」が重要な役割を示すと考えられてきた。しかし最近になって我々は、これとは異なる電位感知蛋白質である、電位感受性フォスファターゼ (Voltage-sensing phosphatase : VSP) がマウスの精子で機能し、その運動性を制御していることを明らかにした。この VSP は細胞の膜電位に応じてイノシトールリン脂質へのフォスファターゼ活性を示すという、いわば「細胞の電気信号を化学信号に変換する」という分子である。興味深いことに、我々は精子の鞭毛上にイノシトールリン脂質の極性分布が存在することを明らかにし、これが VSP によって形成されていることも明らかにした (Kawai et al., PNAS, 2019)。一方で、これまでの研究では、このような VSP が精子の電気信号を成熟段階のどの段階で感知しているのか、またその空間的なイノシトールリン脂質の分布はどのようなメカニズムで形成されるのかについては明らかになっていない。そこで本研究では、精子の成熟過程に着目し、VSP によるイノシトールリン脂質の制御機構がどのような時間軸で生じてくるのかの検証、或いは検証を行うための準備を行った。

【方法】 まず、VSP に Flag タグを融合させた蛋白質を発現する遺伝子改変マウスを作製し、VSP の詳細な分布を検証することを試みた。また様々な成熟段階にある精子を採取し、そのイノシトールリン脂質の量を比較することで、この点を解析しようと考えた。そのために様々な成熟段階の精子を、フローサイトメトリーや遠心法などによって分離し、その測定を東京医科歯科大学の佐々木雄彦教授に依頼することによって行った。最後に、マウス VSP の分子機能を検証するため、細胞発現系で測定可能なマウス VSP 分子を作製することを試みた。実験については、アフリカツメガエルの卵母細胞を用い、VSP 活性はこれによって制御される KCNQ2/3 電流を計測することで測定した。

【結果】 VSP の局在については、遺伝子改変マウスについては予定通り作製されたものの、残念ながらその局在を可視化することが出来なかった。一方で、VSP の酵素活性については、試行錯誤の結果、各成熟段階の精子を分離することに成功し、またそのイノシトールリン脂質量をそのアイソタイプごとに測定できることも明らかとなった。さらに、マウス VSP についても、試行錯誤の結果、卵母細胞で発現するマウス VSP 分子の作製に成功し、これによって今まで明らかでなかった、マウス VSP の具体的な生理機能を明らかにすることに成功した。

精子に於いて電気信号が化学信号に変換されるメカニズム



精子成熟のタイミング？
精子における空間情報は？