

精子受容体分子の X 線結晶構造解析に世界で初めて成功し、
卵被膜の構築および精子との相互作用の分子メカニズムを解明
—動物の繁殖制御やヒトの生殖医療への応用に期待—

この度、名古屋大学大学院生命農学研究科の松田幹教授を中心とする研究グループは、スウェーデンのカロリンスカ研究所、Luca Jovine (ルカ、ヨービネ) 博士 (共同研究論文の責任著者)、およびフランスのヨーロッパ・シンクロトロン光利用施設 (グルノーブル)、David Flot (デービッド、フロット) 博士 との共同研究により、卵子の精子受容体分子、Zona Pellucida 3 (ZP3)、の立体構造を明らかにして、ZP3 分子表面の精子結合領域を特定することに世界で初めて成功しました。

【ポイント】

これまでに多くの研究者が哺乳類 ZP3 タンパク質の結晶構造解析に取り組んできたが成功しなかった。その理由の一つは、多くの糖鎖が付加された哺乳類 ZP3 の結晶化の難しさにある。この共同研究では、糖鎖付加が極めて少ない鳥類(ニワトリ)の ZP3 を選択したことで、ZP3 タンパク質の結晶化に成功した。解明した立体構造から、これまで示唆されていた2つの精子結合推定部位が、アミノ酸配列では離れているが立体構造上では ZP3 分子の同じ面に位置することが明らかとなった。これらの2つの精子結合推定部位の1カ所に変異を導入して精子との結合が弱まることを実証することで、ZP3 分子がこの領域(面)で精子と結合することを明らかにした。

【背景】

本共同研究は、2004 年の国際会議での研究討論がきっかけとなり、結晶構造解析の専門家でマウス ZP3 の合成、分泌機構の研究も展開していた Jovine 博士と、ニワトリの ZP3 を同定し精子との相互作用研究を行っていた松田との緊密な協力関係の基で実施された。論文の筆頭著者の一人である奥村裕紀博士(当時は本学生命農学研究科に在学中で、現在は名城大学農学部助教)は、学位取得後に Jovine 博士の研究室の博士研究員としても本プロジェクトに参画し、重要な役割を果たした。

【研究の内容】

本共同研究では、組換え ZP3 タンパク質の調製、結晶化、X 線回折データの解析、卵被膜構築機構の解析を Jovine 博士のグループが、X 線回折データの取得を Flot 博士が、天然 ZP3 タンパク質の調製および ZP3 と精子との結合アッセイを松田のグループが担当した。奥村博士は、Jovine 博士と松田の両グループで研究に参画した。

【成果の意義】

卵子被膜への精子の結合を担う精子受容体分子、ZP3、の立体構造を解明し、精子が結合する領域を特定したことは、生殖生物学にとどまらず、類似の ZP ドメイン構造を持つタンパク質の構造と機能研究にも大きな意義を持つと考えられる。また、増えすぎた野生動物の繁殖抑制を目指した精子結合阻害薬の開発や、非ホルモン性の新規避妊薬の開発などの応用研究への展開が期待できる。

【論文名】

Insight into egg-coat assembly and egg-sperm interaction from the X-ray structure of full-length ZP3
(完全長 ZP3 分子の X 線結晶構造に基づく卵被膜の組み立てと卵-精子相互作用に対する洞察)