

マウス卵母細胞の形成と再覚醒には「エキソシスト複合体」が重要

卵母細胞の形成・休眠・再覚醒・成熟などにおいて、卵母細胞と顆粒膜細胞間の情報伝達が不可欠です。その際に、「エキソシスト複合体」というタンパク質複合体が重要な役割を果たしており、その欠損によって雌性不妊が生じることを、マウスをモデルにした研究で明らかにしました。

多くの哺乳類では、限られた数の卵母細胞が次世代を生み出す役割を担っています。卵母細胞は、卵母細胞とその周りを囲む顆粒膜細胞からなる卵胞という構造の中で成長します。卵母細胞の形成、休眠、再覚醒、成熟において、卵母細胞と顆粒膜細胞間の情報伝達（クロストーク）が不可欠です。このクロストークにおいて重要な役割を果たすのが、卵母細胞で発現している c-KIT と GDF9 というタンパク質です。これらのタンパク質が卵母細胞内でどのように輸送されているのかは不明でした。

本研究では、エキソシスト複合体と呼ばれるタンパク質複合体が、c-KIT と GDF9 の卵母細胞内での適切な輸送に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

エキソシスト複合体の構成要素の一つである EXOC1 タンパク質を卵母細胞で特異的に欠損させたマウスを用いて実験を行ったところ、卵母細胞の再覚醒と卵胞の成長過程における卵母細胞の成長が阻害され、顆粒膜細胞の増殖も抑制されることが分かりました。さらに詳しく調べた結果、EXOC1 を欠損させた卵母細胞では、本来細胞膜上や細胞外に存在するはずの c-KIT と GDF9 が、細胞質内に異常に蓄積していました。同様の現象は、エキソシスト複合体を構成する他の EXOC3 タンパク質や EXOC7 タンパク質を欠損させた場合にも観察されました。

以上のことから、エキソシスト複合体が c-KIT と GDF9 の卵母細胞内での適切な輸送に必須であり、この複合体の機能不全がメスの不妊を引き起こすことが明確に示されました。

研究代表者

筑波大学医学医療系

水野 聖哉 教授

研究の背景

哺乳類のメスの生殖能力は、卵巣内に存在する卵母細胞^{注1)}の数と質に大きく依存しています。卵母細胞は卵胞という構造の中で成長し、成熟することで受精能力を獲得します。卵胞は、中心となる卵母細胞と、その周囲を取り囲む顆粒膜細胞^{注2)}で構成されており、これらの細胞間の密接な情報伝達（クロストーク）が、卵母細胞の発育、休眠、休眠からの目覚め（再覚醒）、そして成熟といった一連のイベントを制御しています。

特に、卵母細胞が発現する c-KIT と GDF-9 というタンパク質は、顆粒膜細胞とのクロストークにおいて重要であることが知られています。c-KIT は卵母細胞の細胞膜上に存在する受容体であり、GDF-9 は卵母細胞からその細胞外へと分泌されるタンパク質です。これらのタンパク質がそれぞれの役割を果たすためには、細胞内で適切な場所に輸送される必要がありますが、その詳細なメカニズムはこれまで十分に解明されていませんでした。

研究内容と成果

本研究グループは、細胞内におけるタンパク輸送に関わる「エキソシスト複合体^{注3)}」というタンパク質複合体に着目しました。これは、小胞輸送^{注4)}において小胞と細胞膜とをつなぎ止める係留という過程で重要な役割を果たすタンパク質複合体です。今回、マウスを用いた実験により、このエキソシスト複合体が c-KIT と GDF-9 の卵母細胞内輸送に不可欠であることを明らかにしました。

具体的には、エキソシスト複合体の構成要素の一つである EXOC1 タンパク質を卵母細胞特異的に欠損させたマウスでは、出生時における卵母細胞の形成が阻害され、卵母細胞の再覚醒や顆粒膜細胞の増殖も抑制されることが分かりました。これは、EXOC1 が欠損した卵母細胞の細胞質内に c-KIT と GDF-9 が異常に蓄積していることが原因であると考えられます（参考図）。

また、エキソシスト複合体の他の構成要素である EXOC3 タンパク質や EXOC7 タンパク質を卵母細胞特異的に欠損させた場合でも同様の現象が観察されました。これらの結果から、エキソシスト複合体が c-KIT と GDF-9 の適切な卵母細胞内輸送に必須であり、この複合体の機能が阻害されるとマウスの不妊を引き起こすことが明確に示されました。

今後の展開

本研究成果は、卵母細胞の形成・再覚醒・成熟における重要なクロストークに関わるタンパク質の輸送メカニズムに関する研究基盤を構築するものです。これまで不明だった c-KIT と GDF-9 の細胞内輸送におけるエキソシスト複合体の重要な役割が明らかになれば、不妊の原因解明や新たな不妊治療法の開発につながると期待されます。

参考図

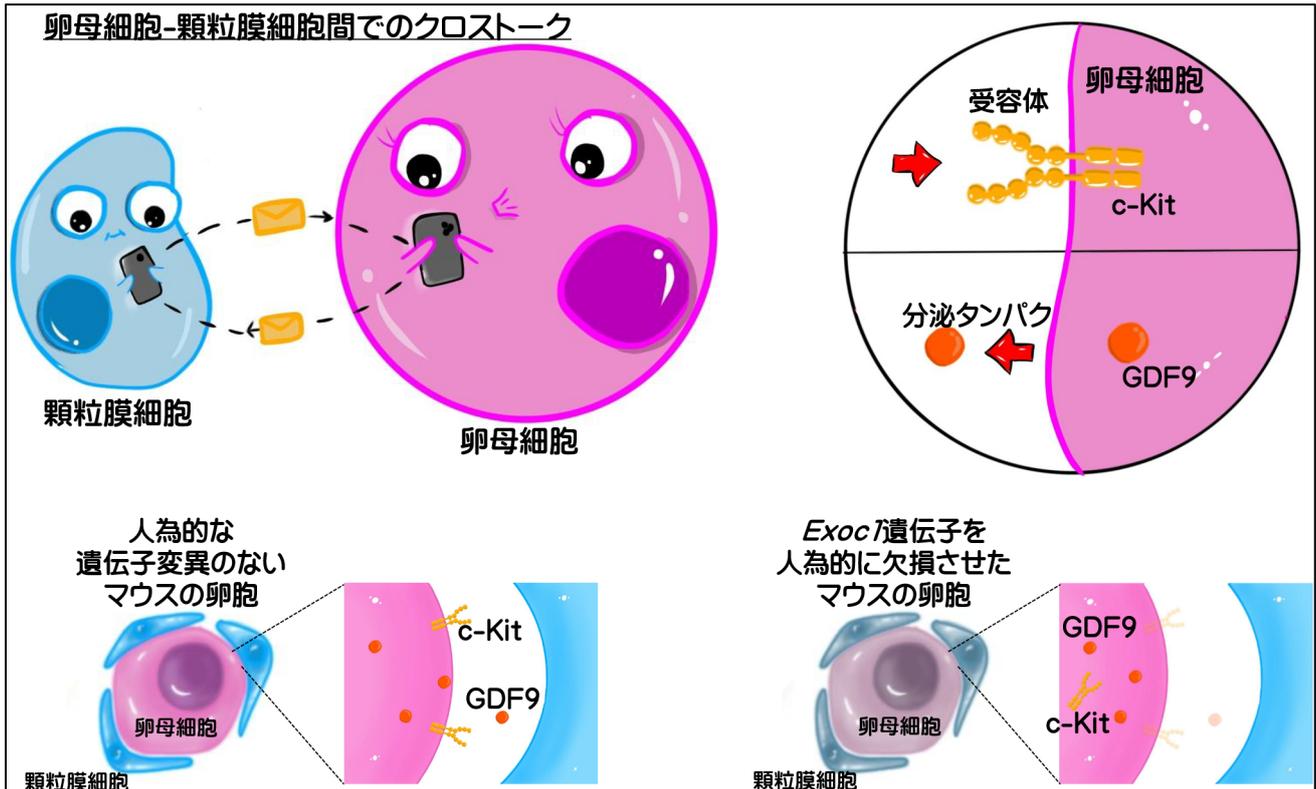


図 本研究の概要

卵巣内に存在する卵母細胞と顆粒膜細胞は卵胞と言われる構造体を形成し、卵母細胞の発育、休眠、再覚醒、成熟などの各イベントで協調的に働く。その際、卵母細胞と顆粒膜細胞間でのクロストーク（左上図）が不可欠となる。卵母細胞側のクロストーク因子として、受容体である c-KIT と分泌タンパクである GDF9 が特に重要であることが知られている（右上図）。遺伝子を人為的に変異させていない卵母細胞では c-KIT は細胞膜上へ、GDF9 は細胞外へと移動できるが（左下図）、*Exoc1* 遺伝子を欠損させた卵母細胞ではこの移動が障害される（右下図）。

用語解説

注1) 卵母細胞

一般的には卵子とも呼ばれる雌性生殖細胞。雄性生殖細胞と受精することで次世代の個体となる。

注2) 顆粒膜細胞

卵胞を構成する細胞の一つ。卵母細胞の発育に必要なさまざまな因子を分泌する。

注3) エクソシスト複合体

細胞内における物質輸送に関わるタンパク質複合体。小胞輸送における係留過程で重要な役割を果たす。

注4) 小胞輸送

細胞内で物質を輸送するための重要な仕組み。膜でできた小さな袋状の構造体である「小胞」を使い、タンパク質や脂質などを、細胞内の適切なさまざまな場所、あるいは細胞外へ輸送するプロセス。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト（17H03566、19H03142、21H00224）の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 *Exocyst complex component 1 (Exoc1) loss in dormant oocyte disrupts c-KIT and growth differentiation factor (GDF9) subcellular localization and causes female infertility in mice*
(休眠卵母細胞における *Exoc1* 遺伝子の欠損は、c-KIT および GDF9 の細胞内局在を崩壊させ、マウスの雌性不妊症を引き起こす。)

【著者名】 Nguyen CLK, Kuba Y, Le HT, Shawki HH, Mikami N, Aoki M, Yasuhara N, Suzuki H, Mizuno-Iijima S, Ayabe S, Osawa Y, Fujiyama T, Dinh TTH, Ishida M, Daitoku Y, Tanimoto Y, Murata K, Woojin Kang W, Ema M, Hirao Y, Ogura A, Takahashi S, Sugiyama F, Mizuno S

【掲載誌】 *Cell Death Discovery*

【掲載日】 2025年1月20日

【DOI】 10.1038/s41420-025-02291-5

問合わせ先

【研究に関すること】

水野 聖哉 (みずの せいや)

筑波大学医学医療系 教授

URL: <https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/lab-animal/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp