

〈6〉 ヒト無精子症の原因候補遺伝子であるヒト FKBP6 遺伝子の機能解析および精子形成のメカニズムの解析

宮本 敏伸

旭川医科大学医学部産婦人科学講座

FK506 binding protein 6 (Fkbp6) は prolylisomerase/FK506 結合ドメインと tetratricopeptide protein-protein 相互反応ドメインを含む遺伝子ファミリーに属する。マウス Fkbp6 は精巢特異的に発現し、そのノックアウトマウスは全く健康であった。しかし、オスの homo-mutant は全く生殖能を有していない。その精巢は明らかにサイズが減少し、成熟精子が全く存在しない。マウス Fkbp6 遺伝子の欠損は減数分裂における異常を引き起こす。故に我々はヒト FKBP6 遺伝子と非閉塞性無精子症との関係を解析した。まずヒト FKBP6 の発現パターンを様々な組織を用いて RT-PCR 法にて解析した。次にヒト FKBP6 と無精子症との関係を同定するため、その coding region 及び隣接するイントロンで Genomic DNA を用いて mutation 検索を行った。全ての患者は文章による同意及び大学の倫理委員会の承認を得た後に解析は開始された。更にヘテロの配列を示したものは RNA を用いて RT-PCR 産物をダイレクトシーケンス解析した。

我々は 19 名の減数分裂異常を伴う無精子症患者を解析し、エクソン 3 におけるグアニンとシトシンからなるヘテロの配列を検出した。正常ではシトシンである配列がグアニンに変換すると早期のストップコドンが出現し、わずか 60 個のアミノ酸しかコードされず、不完全な FK506 結合ドメインが形成される可能性がある。RNA レベルではヘテロの配列のうち片側のみしか発現しておらず、ヒト FKBP6 は Genomic imprinting を受けていることが判明した。我々はヒト FKBP6 が imprinting 遺伝子であることを証明した。今後更なる解析を進め、ヒト無精子症との関係をより明らかにしていきたい。

参考文献

- 1 . Sato H, Miyamoto T, et al. Polymorphic alleles of the human MEI1 gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest. *Journal of Human Genet* (in press)
- 2 . Miyamoto T, et al. GATM, the human ortholog of the mouse imprinted Gatm gene, escapes genomic imprinting in placenta. *Genetics and Molecular Biology*, 28(1): 44-45, 2005.
- 3 . Sasaki Y, Miyamoto T. Three-dimensional magnetic resonance imaging after Ultrasonography for assessment of fetal gastroschisis. *Magn Reson Imaging*, 24(2): 201-203, 2006.