

シーズのテーマ: 「抗不妊薬・避妊薬を指向した線虫による化合物のスクリーニング」

【研究者】

氏名: 西村 仁(にしむら ひとし)

学部: 理工学部

学科: 生命科学科

職階: 教授

連絡先: ※下段、お問い合わせ先をご参照ください。



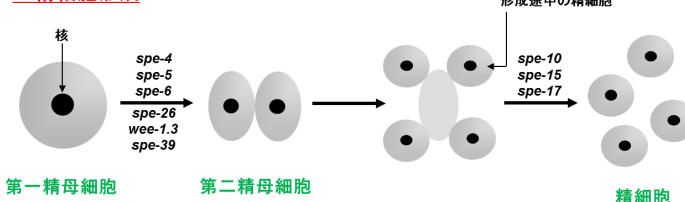
【研究の概要】

私は、配偶子(精子や卵子)形成や受精を中心とした生殖のメカニズムを研究しており、その対象として線虫(*Caenorhabditis elegans*)を使っています。線虫はその外見からは想像できませんが、約40%の線虫遺伝子がヒトを含む他の生物種と同じです。実際、線虫で観察される多くの生命現象の基本的なメカニズムはヒトと同じです。また、線虫は外皮が半透明なので、生体内の反応を生きたまま観察できます。さらに、化合物やペプチド、抗体、核酸などを容易に体内に導入可能です。

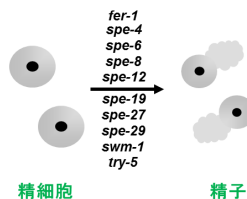
線虫のオス特異的な遺伝子の中で、精細胞(精子となる予定の細胞)形成や精子形成、受精に必須な遺伝子群を *spe* 遺伝子とよびます(右図)。 *spe* 遺伝子が欠損あるいは異常である変異体は約60種類知られていますが、私はこれらの *spe* 変異体を「男性の不妊症」の原型として考えています。そこで、多様な構造をもつ化合物ライブラリーを使い、 *spe* 変異体の不妊を回復させる化合物を同定します。一方、野生型線虫を不妊にする化合物も検索します。

その結果、 *spe* 変異体の不妊を回復させる化合物は抗不妊薬、野生型線虫を不妊にする化合物は避妊薬のシード(種)化合物になると考えられます。

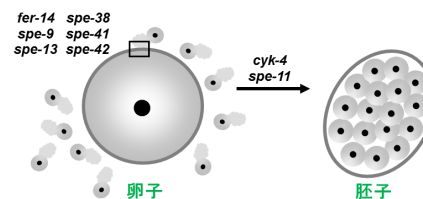
1. 精細胞形成



2. 精子形成



3. 受精



【研究の特長・従来技術との比較】

生殖は非常に複雑な生命現象なので、受精の一部の側面を除き、基本的に *in vitro*(試験管内)で再現することは困難です。しかし、哺乳類のモデル生物を使って抗不妊薬や避妊薬をスクリーニングすることは、施設や経費、倫理的問題を考えると現実的に無理があります。

しかし、線虫は生殖の基本的なメカニズムがヒトと類似していることに加えて飼育が容易であり、ゲノム編集も自在です。さらに、線虫では生殖における化合物の影響を生きたまま簡単に観察できるので、線虫は抗不妊薬や避妊薬のシード化合物のスクリーニングに適していると考えられます。

現在まで、不妊を治療する薬剤はほとんどありませんが、線虫を使ったアプローチで、抗不妊薬の開発につながる事が期待されます。

【研究の状況】



【課題、今後の方向性】

シード化合物を同定した後、その化合物の作用メカニズムを解析します。さらに、それらの結果を哺乳類のモデル生物(マウスなど)を使って検証する予定です。また、その化合物の誘導體も化学合成して、抗不妊薬・避妊薬としての可能性を探りたいと思います。

【用途・効果】

- ・ 不妊治療薬や避妊薬。

【関連資料・特許・文献・参考事項】

・ Nishimura, H., and L' Hernault, S. W. (2010): Spermatogenesis-defective (*spe*) Mutants of the Nematode *Caenorhabditis elegans* Provide Clues to Solve the Puzzle of Male Germline Functions during Reproduction. *Dev. Dyn.* **239**, 1502-1514.