

平成30年7月29日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

化学物質が子孫の精子形成異常を起こすしくみ

- プラスチック可塑剤 DEHP の母胎暴露が引き起こす DNA メチル化異常 -

【発表のポイント】

1. 妊娠期マウスへの DEHP 投与により子孫に誘導される精子形成異常の原因の一端を解明しました。
2. DEHP により胎仔生殖細胞内で精子形成に必要な遺伝子の DNA メチル化が誘導され、精子形成期に、その発現が阻害されることがわかりました。
3. 本研究は、母胎環境の異常に起因する子孫の男性不妊を予防する足がかりになることが期待されます。

【概要】

妊娠期のマウスに、プラスチック可塑剤などとして使用されている化学物質フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) を投与すると、子孫で異常な精子形成が生じることが知られています。東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター 松居靖久 (まついやすひさ) 教授らの研究グループは、その原因の一端を明らかにしました。本研究により、DEHP は、胎仔生殖細胞内で精子形成に必要な遺伝子の DNA メチル化を誘導し、さらにそのメチル化が生後の精巣内の生殖細胞でも保たれ、遺伝子の発現を阻害することが確認されました。本研究成果は、化学物質により生殖細胞で誘導される DNA メチル化異常が男性不妊の原因の一つとして関与する可能性を示唆しています。研究の進展により、不妊予防のための足がかりになることが期待されます。研究結果は、7月28日に eLife 誌電子版に掲載されました。

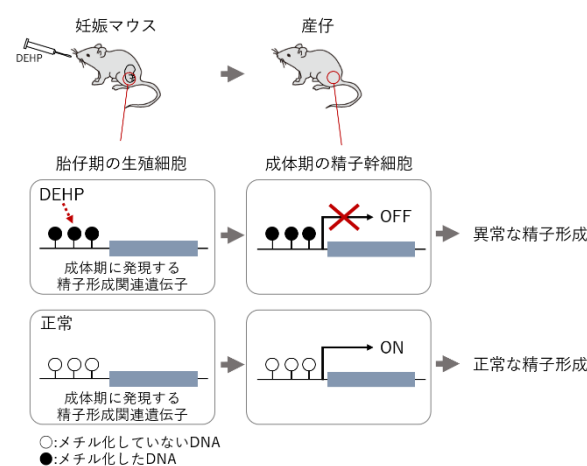


図 DEHP の母胎投与が産仔の精子形成を阻害するしくみ

妊娠期マウスに DEHP を投与すると、胎仔生殖細胞で本来は低メチル化状態である精子形成に必要な遺伝子の DNA メチル化が誘導され、それが生後も保たれて遺伝子の発現と精子形成の阻害が起こる。

【詳細な説明】

現代社会において、精子数の減少が男性不妊の一因である可能性が日本を含めた多くの先進国で指摘されています。動物実験により、内分泌攪乱物質*¹を含む、いくつかの化学物質が精子形成に影響する可能性が示されていますが、因果関係や精子形成不全が起こるしくみについては不明な点が多く残されています。妊娠期のマウスに、プラスチックの可塑剤として広く使われてきたフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP)*²を投与すると、産仔の成長後に精子形成の異常が確認され、さらに孫、曾孫世代まで同様の異常が見られることが報告されています。今回の研究では DEHP による子孫の精子形成異常の原因として遺伝子の発現制御に重要な DNA メチル化*³の異常の関与を調べました。

母胎に DEHP または対照としてコーンオイルを投与した胎仔由来の生殖細胞、および生後の精巣内の生殖細胞について、DNA のメチル化を全ゲノム的に調べたところ、精子形成に必須な複数の遺伝子が、DEHP 投与により高メチル化しており、そのいくつかは胎仔期から生後にかけて一貫して高メチル化状態を保っていることがわかりました。それらの遺伝子について、生後精巣の生殖細胞での発現を調べたところ、精子形成に必須な 3 種類の遺伝子 (Hist1h2ba, Sycp1, Taf71) の発現が、母胎 DEHP 投与により低下していることがわかりました。さらに培養細胞を使った実験でも、これらの遺伝子に DNA メチル化を起こすことで、その発現が低下することを確認しました。これらの結果から、母胎 DEHP 投与が胎仔生殖細胞で精子形成に必要な遺伝子の DNA メチル化を誘導し、それらの発現が阻害されることで、精子形成の異常が起こることがわかりました。

本研究は、東京農業大学（東京都）、東北大学大学院医学系研究科との共同研究で行われました。また本研究は、文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費 (18J40019)、日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「エピゲノム研究に基づく診断・治療に向けた新技術の開発」研究開発領域における研究開発課題「世代継承を担うエピゲノム制御の解明」(JP17gm0510017h)の一環で行われました。

【用語説明】

- * 1 内分泌攪乱物質：環境中に存在する化学物質で、生体内の内分泌作用に影響を与える物質。
- * 2 フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP)：ポリ塩化ビニルなどの可塑剤として使用される化学物質。健康への影響の懸念から、日本では食品用の容器包

装やおもちゃには、DEHP を含むポリ塩化ビニルの使用は禁止されている。

- * 3 DNA メチル化：DNA を構成する 4 種類の塩基のなかで、シトシン (C) の次に位置したグアニン (G) にメチル基が付加されることにより DNA のメチル化が起こる。DNA がメチル化された遺伝子は、多くの場合、発現が不活性化されることが知られている。

【論文情報】

Title : Epi-mutations for spermatogenic defects by maternal exposure to Di (2-ethylhexyl) phthalate

Authors : Tando, Y., Hiura, H., Takehara, A., Ito-Matsuoka, Y., Arima, T., Matsui, Y.

Journal: *eLife* 10, e70322 (2021).

DOI : 10.7554/eLife.70322

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 松居靖久 (まついやすひさ)

助教 丹藤由希子 (たんどうゆきこ)

電話番号:022-717-8571、022-717-8572

E-mail: yasuhisa.matsui.d3@tohoku.ac.jp