



# 第 368 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：小胞体シャペロンによる ADAMs タンパク質の品質管理と精子の受精能力

演者：伊川 正人 先生

大阪大学・微生物病研究所 教授

日時：2013 年 3 月 19 日 (火) 17:00-18:30

会場：イノベーション棟 1 階 105 号室

要旨：哺乳動物の全身の細胞で普遍的に発現するカルレティキュリン (CALR) やカルネキシン (CANX) は、小胞体において新生糖タンパク質にレクチンシャペロンとして結合し、その成熟過程における品質管理に重要な役割を担っている。これらシャペロン機能の破綻は異常タンパク質の蓄積などを引き起こし、細胞機能の破綻や個体レベルでの疾病に深く関与することが知られている。我々は CANX や CALR の精細胞特異的ホモログであるカルメジン (CLGN) やカルスペリン (CALR3) に着目し研究を進めてきた。これまでに *Clgn* と *Calr3* のいずれの遺伝子をノックアウト (KO) しても、精子形成や精子の形態・運動性には一見して異常は認められないものの、KO 精子が子宮から卵管に移行できず、また卵子の透明帯に結合できずに雄性不妊となることを報告した<sup>1,2)</sup>。

さらに生化学的な解析から、CLGN と CALR3 は精子の ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) ファミリー膜タンパク質を異なるメカニズムにより品質管理していることが明らかとなった。CLGN はレクチンシャペロンとして ADAM1A と ADAM2 のヘテロダイマー形成に必須であるのに対し、CALR3 はレクチン活性を持たないものの ADAM3 に結合してその品質管理を行う<sup>2)</sup>。また最近の研究から、我々は小胞体における新生タンパク質の折り畳みに重要な役割を担っているジスルフィドイソメラーゼ (PDI) の精巣特異的ホモログ PDILT が CALR3 と共役して ADAM3 の高次構造形成を担っていることを明らかにした。

また興味深いことに、*Pdilt* KO マウスを含む ADAM3 を欠失する精子の受精能力を検討する中で、精子と透明帯の結合は従来考えられていたほど重要ではないこと示唆する知見を得た<sup>3)</sup>。本講演では、小胞体シャペロンによる ADAMs 分子の品質管理を紹介するとともに、精子の受精能力に関する最近の話題について議論したい。

## 参考文献

1. The putative chaperone calmegins is required for sperm fertility. Ikawa M, et al. *Nature*. 387:607-11. (1997)
2. Calsperin is a testis-specific chaperone required for sperm fertility. \*Ikawa M, et al. *J Biol Chem*. 286:5639-46. (2011)
3. Protein disulfide isomerase homolog PDILT is required for quality control of sperm membrane protein ADAM3 and male fertility. Tokuhiko K, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:3850-5. (2012)

連絡先：人間総合科学研究科 高橋 智 (内線 7516)

【筑波分子医学協会 (TSMM) 主催】 HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

TSMM セミナー担当 筑波大学医学医療系 川島明弘