



東北大学



2017年2月13日

東北大学大学院医学系研究科

## 精子異常による男性不妊と環境由来化学物質の関連性を解明

- PCB ばく露とヒト精子 DNA メチル化異常との関係 -

### 【研究概要】

精子と卵子が受精する際に、遺伝子の働きを制御する化学的修飾（DNA メチル化<sup>注1</sup>）がダイナミックに変動することが知られています。このような DNA 配列の変化を伴わない遺伝子発現制御はエピジェネティクス<sup>注2</sup>と呼ばれ、環境由来化学物質はヒト精子のエピジェネティクスに大きな影響を及ぼす可能性があると考えられています。実際、男性不妊症患者は世界的にも漸増傾向にあります。

東北大学大学院医学系研究科の有馬 隆博（ありま たかひろ）教授のグループは、同研究科の仲井 邦彦（なかい くにひこ）教授のグループと共同で、精子異常による男性不妊と環境由来化学物質の関連性を解明しました。ヒト不妊症患者の血中ポリ塩化ビフェニル（PCB）濃度と精液所見および DNA メチル化異常との関連性を解析したところ、血中 PCB 濃度は、年齢の増加と共に徐々に高くなり、精子数の低下を引き起こす可能性が示されました。また、精子 DNA のメチル化の異常率とも関連していることが判明しました。さらに、メチル化異常を示す精子を用いた場合、異常のない精子と比べ、体外受精で妊娠率が減少していることを見出しました。この事実により、PCB により影響を受けた精子のメチル化異常が、次世代の受精卵に伝達され影響を及ぼしている可能性が示唆されました。

本研究成果は、2017年2月10日（金）午前10時（英国時間、日本時間2月10日（金）19時）Scientific Reports 誌（電子版）に掲載されました。

### 【研究のポイント】

- PCB などの環境由来化学物質は生殖細胞（性腺）に影響を与え、オスのメス化や精子数減少などを引き起こしていると考えられている。
- PCB ばく露、生活習慣、精子数の低下およびメチル化異常との関係を明らかにした。
- 精子数が少ない乏精子症の原因の一端が明らかになった。

## 【研究内容】

低用量の環境由来化学物質（以降、化学物質）の長期ばく露は、ヒトの精子や卵子といった生殖細胞系列、および精巣や卵巣といった生殖腺に対して深刻な影響を及ぼす危険性をはらんでいます。そのため、化学物質のヒトへの影響を明らかにすることは環境保全上の重要課題であり、早急な対応が求められています。中でも環境残留性と人体への強い有害性が問題となっている PCB は内分泌かく乱作用があり、PCB ばく露に伴い、精子数の減少、運動率の低下など数多くの報告があります。

ヒト精子では受精時において、遺伝子の働きを制御する DNA メチル化といった化学的修飾（エピジェネティックな修飾<sup>注3</sup>）がダイナミックに変動します。この時期は非常に感受性が高く、環境化学物質が精子のエピジェネティクスに影響すると、その効果は受精卵まで影響を及ぼす可能性が十分あります。このエピジェネティック修飾は、生殖細胞形成過程の「細胞の記憶」として知られており、この機構の破綻は、先天性疾患に限らず乳幼児の行動・発達の異常や成人疾患にも影響を与えます。

本研究では、PCB がヒト精子のエピゲノム異常に関与し、男性不妊症に影響するのではないかという仮説のもとに、年齢、生活習慣などの交絡要因を加味して解析した結果、ヒト不妊症患者の血中 PCB 濃度と精子の形態的・機能的異常との関連性を立証しました（図 1）。本研究の成果は、ヒト男性不妊症の原因と病態解明、治療法開発に役立つと期待されます。また、世代を超えたエピジェネティック情報の継承を理解するための手掛かりとなる可能性があります。

本研究は、環境研究、技術開発推進費における研究課題「エピゲノム変異に着目した環境由来化学物質の男性精子への影響に関する症例対照研究」の一環で行われました。

## 【用語説明】

注 1. DNA メチル化：

DNA にメチル基 (-CH<sub>3</sub>) が結合すること。遺伝子発現制御の目印となる。

注 2. エピジェネティクス：

DNA の配列変化を伴わない遺伝子発現制御のこと。

注 3. エピジェネティックな修飾：

DNA や DNA を巻き取っているヒストンタンパク質への化学修飾。これらの修飾を総称してエピゲノムと呼ぶ。

## 環境由来化学物質の男性精子への影響

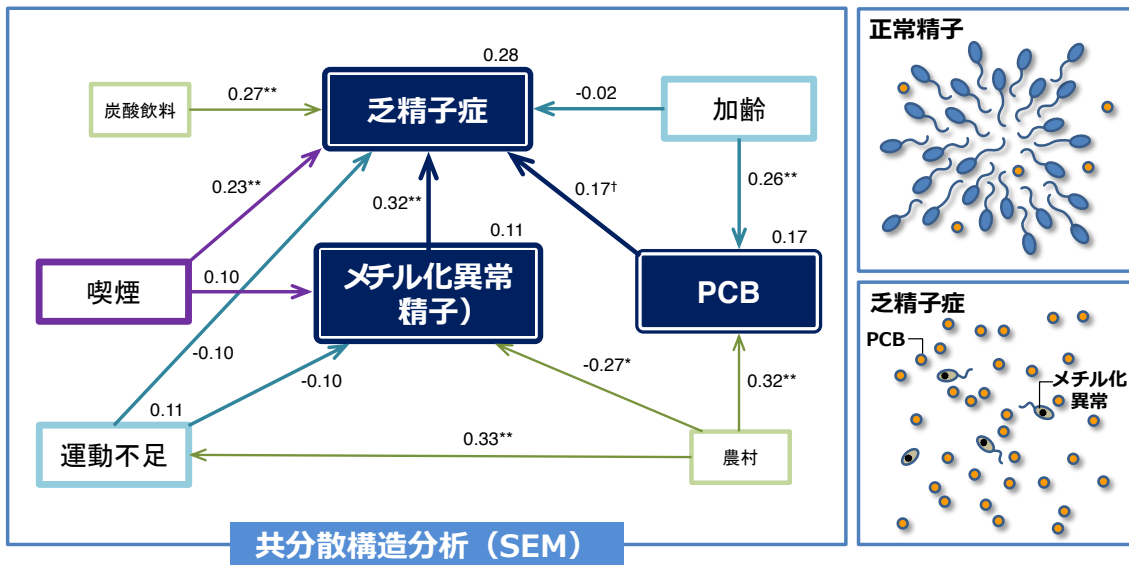
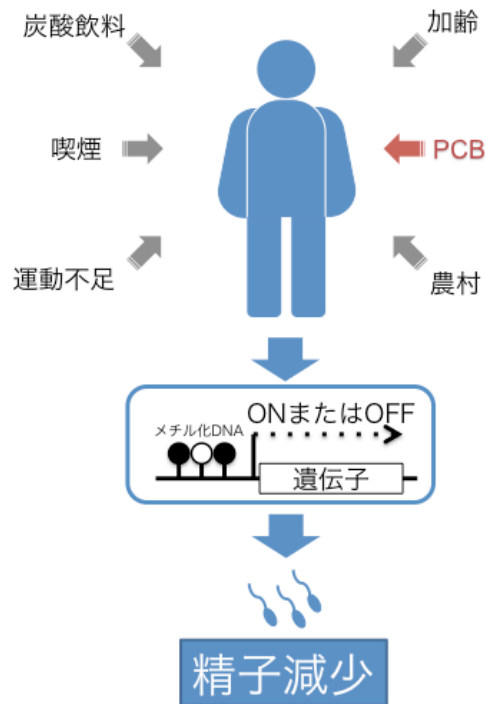


図 1. 血中 PCB 濃度が増加すると精子数などの指標は減少し、精子数の少ない乏精子症の発生頻度は増加する。精子減少とメチル化異常との相関も示された。

## 環境因子が男性精子へ与える影響



概念図. 環境因子が男性精子へ与える影響

**【論文題目】**

English Title:

Factors associated with aberrant imprint methylation and oligozoospermia

Authors:

Norio Kobayashi, Naoko Miyauchi, Nozomi Tatsuta, Akane Kitamura, Hiroaki Okae, Hitoshi Hiura, Akiko Sato, Takafumi Utsunomiya, Nobuo Yaegashi, Kunihiko Nakai, and Takahiro Arima

Journal Name:

Scientific Reports. 2017

日本語タイトル :

乏精子症精子における DNA メチル化異常をもたらす要因について

著者名 :

小林記緒、宮内尚子、龍田希、北村茜、岡江寛明、樋浦仁、佐藤晶子、宇津宮隆史、八重樫伸生、仲井邦彦、有馬隆博

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科情報遺伝学分野

教授 有馬 隆博 (ありま たかひろ)

電話番号 : 022-717-7844

E メール : tarima@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部 広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

E メール : pr-office@med.tohoku.ac.jp