

2023年12月4日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

父親の加齢で精子の質が変化する 加齢マウス精子のマイクロ RNA 変化と 次世代の神経発達障害リスク

【発表のポイント】

- マウスにおいて、父親の加齢によって精子のマイクロ RNA^(注1) のプロファイル^(注2)が変化することを示しました。
- 加齢で変化した精子のマイクロ RNA をバイオインフォマティクス解析^(注3)し、その変化が神経発達障害^(注4)に関連する遺伝子の働きを制御しうる可能性を見出しました。
- 加齢による精子のエピジェネティックな変化^(注5)が、次世代において神経発達障害を発症するリスクに関してさらなる知見が得られました。

【概要】

父親の高齢化により、子どもの神経発達障害の発症リスクが増加することが、疫学調査に基づいて繰り返し報告されています。

東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経科学分野の大隅典子教授らの研究グループは、これまでマウスを用いて、精子形成におけるヒストン修飾^(注6)や精子 DNA のメチル化^(注7)等のエピジェネティック因子が加齢により変化することを報告してきました。今回、精子におけるマイクロ RNA を網羅的に解析し、加齢による精子のプロファイル変化を明らかにしました。さらに、それらの変化が神経発達障害に関連する遺伝子の制御に関わる可能性を見出しました。変化したマイクロ RNA には受精卵へ移行すると報告されているものも含まれており、父親の加齢による影響が子どもにも影響を与える可能性が示唆されました。

マウスをモデルとした本研究の結果は、加齢精子に含まれるマイクロ RNA が子どもの神経発達障害の発症リスクに影響を与える可能性を示すもので、神経発達障害のメカニズム解明ならびにリスク診断や予防法の開発につながる成果です。

本研究結果は、2023年12月7日午前10時（ロンドン時間、日本時間12月7日午後7時）科学誌 Scientific Reports の特集 Epigenetic Inheritance（エピジェネティックな次世代継承）として掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

近年、少子高齢化の進行とともに、晩婚化ならびに高齢出産は増加の一途を辿り、それに伴い、父親の高齢化が子どもの健康に与える影響についても注目が集まっています。例えば疫学研究では、自閉症スペクトラム症のような神経発達障害^(注4)の発症リスクには父の加齢が母の加齢よりも大きな影響を与えることが繰り返し報告されています。東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経科学分野の大隅典子（おおすみ のりこ）教授らの研究グループは、これまでにマウスを用いて精子形成におけるタンパク質のヒストン修飾^(注6)や、精子DNAメチル化^(注7)等のエピジェネティック因子が加齢により変化し、世代を超えた影響を与える可能性について報告してきました。しかし、遺伝子を制御する重要なエピジェネティック因子であるマイクロRNA^(注1)が父親の加齢から受ける影響については不明でした。

今回の取り組み

今回、同教授らのグループは、マウスの精子に含まれるマイクロRNAの加齢による変化を網羅的に解析しました。本研究では、月齢3ヶ月、12ヶ月、20ヶ月のマウスの精子のマイクロRNAを比較し、量に変化していたマイクロRNAを同定しました。その結果、加齢とともに精子の種々のマイクロRNAが変化していることがわかり（図1）、それらの中には神経系に関わる遺伝子、特に自閉症スペクトラム症に関わる遺伝子を制御することが示唆されました（図2）。さらに、変化したマイクロRNAには、受精卵へ移行することが報告されているもの^(注8)が含まれていました（図3）。したがって、父親の高齢化による精子マイクロRNAの変化が、子の成長や発達にも影響を与える可能性が示唆されました。

今後の展開

本研究では、父親の加齢により精子のマイクロRNAが変化し、子どもの神経発達障害に関連する可能性を見出しました。これらの結果は、今まであまり注視されていなかった、精子のマイクロRNAが子どもに与える影響に注目を集めるものです。今後、マイクロRNA等のエピジェネティック因子に着目した研究を進めることが、神経発達障害の発症メカニズムの解明だけでなく、次世代の健康や疾病予防に資すると期待されます。卵子の老化については広く周知されていますが、精子の老化についてはこれまで妊孕性にしか関心が払われてきませんでした。今回のマイクロRNAを含め、精子の老化により種々のエピジェネティックな変化が生じることを鑑みると、少子化が著しい日本において、どのように生殖医療を進めるかに関して、精子側への配慮も必要であると考えられます。

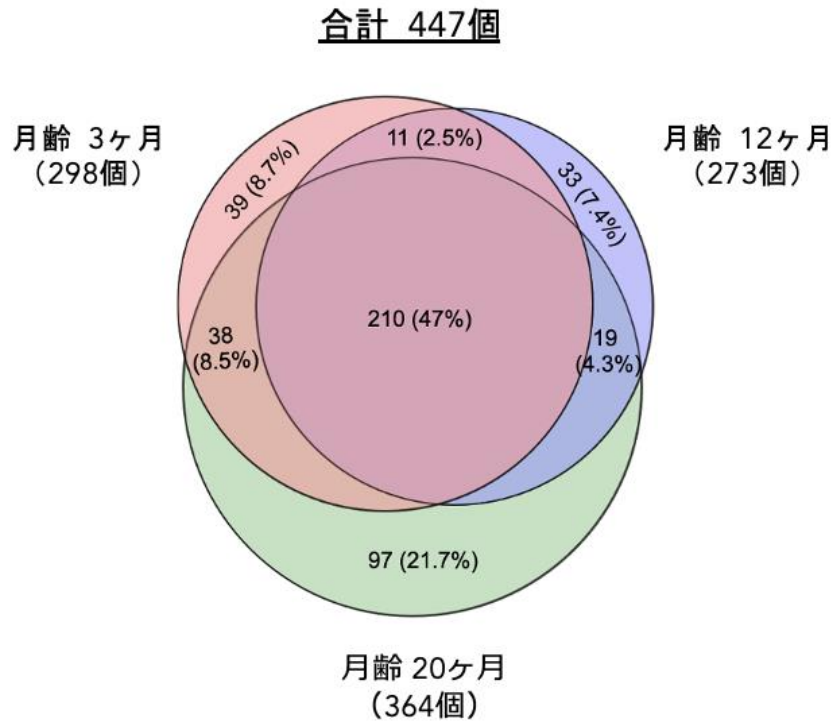


図 1. 精子に含まれるマイクロ RNA の種類を月齢で比較したベン図。見られた 447 個のマイクロ RNA のうち共通するのは約半数の 210 個で、他は加齢により変化する。

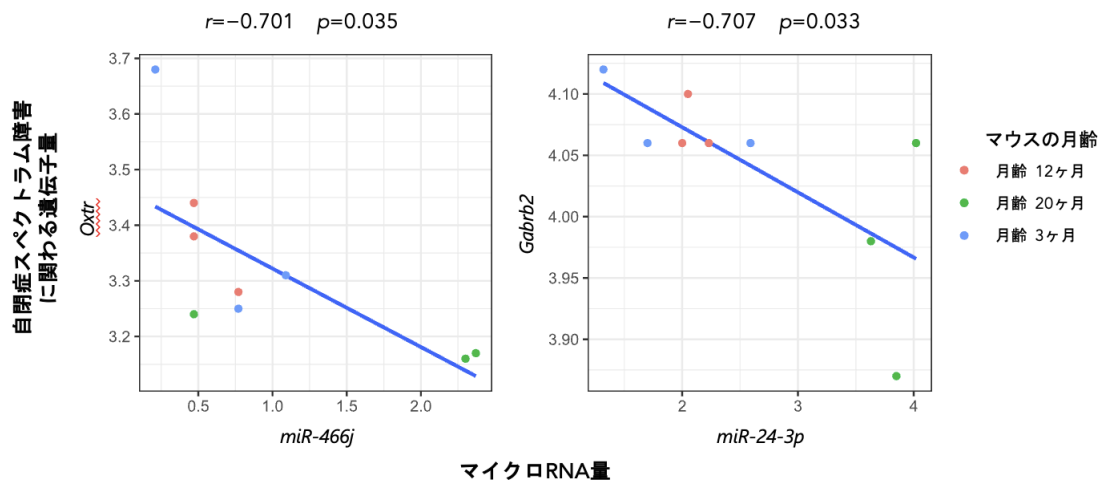


図 2. 自閉症スペクトラム症と関連する遺伝子とマイクロ RNA の量の相関性を示したグラフ。脳機能に重要な遺伝子 *Oxttr* および *Gabrb2* は、それぞれ加齢で量に変化するマイクロ RNA である *miR-466j* (左)、*miR-24-3p* (右) により調節される。

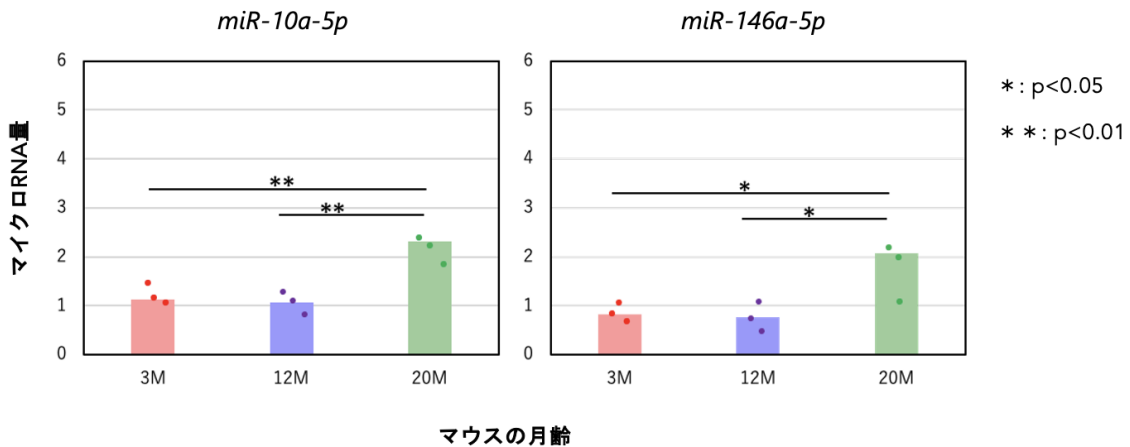


図 3. 受精卵へ移行すると報告されているマイクロ RNA である、*miR-10a-5p* (左) と *miR-146a-5p* (右) の量は加齢により変化する。加齢により量が変化したマイクロ RNA の影響は受精後にも残り、子どもの神経発達に影響を与える可能性が既報^(注5)によって示されている。

【謝辞】

本研究は、キヤノン財団研究費、文部科学省科研費 (JSPS KAKENHI JP15K12764, JP16H06530, JP22K19322)、AMED 脳とこころの研究推進プログラム (神経発達障害の病因・病態の理解に資する脳の性差のマルチモーダルな探求 AMED JP21wm0425003) の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

- 注1. マイクロ RNA : 細胞内に存在する 20 塩基程度の小さな核酸で、対応する配列をもつメッセンジャー RNA に結合することによって遺伝子を制御することが知られている。
- 注2. プロファイル : 網羅的な解析によって得られる情報の全体像。本研究ではマイクロ RNA の種類や量の違いの総体を意味する。
- 注3. バイオインフォマティクス解析 : 生命科学研究においてビッグデータをもとに行う情報科学的な解析手法を指す。
- 注4. 神経発達障害 : 神経系の発達異常から生じる、社交スキルや学習、認知機能などの脳機能障害である。その影響は生涯に渡って持続し、社会生活に支障が出るとされる。自閉症スペクトラム障害の他、学習障害、ADHD などがある。詳しいメカニズムは未だわかっておらず、根本的な治療法や予防法も見出されていない。
- 注5. エピジェネティックな変化 : 遺伝子の塩基配列の変化ではなく、遺伝子の“上書き”としての化学的な変化により、遺伝子の“働き方”が変化する。具体的には、DNA メチル化 (注 7)、ヒストン修飾 (注 6) およびマイク

口 RNA（注1）がエピジェネティックな変化の実体である。

注6. ヒストン修飾：DNA を巻き取り収納するタンパク質であるヒストンは、メチル化、アセチル化などの化学修飾を受ける。これにより遺伝子の働きに変化が生じることから、注目を集めている。

注7. DNA のメチル化：DNA の塩基がメチル基の付加を受ける化学修飾で、この修飾を受けた遺伝子は働きが弱くなることが多い。

注8. Yang, Q., Lin, J., Liu, M., Li, R., Tian, B., Zhang, X., Xu, B., Liu, M., Zhang, X., Li, Y., Shi, H., & Wu, L. Highly sensitive sequencing reveals dynamic modifications and activities of small RNAs in mouse oocytes and early embryos. *Science Advances* 2, doi:10.1126/sciadv.1501482 (2016).

【論文情報】

Title : Investigating the impact of paternal aging on murine sperm miRNA profiles and their potential link to autism spectrum disorder

Author : Kazusa Miyahara⁺, Misako Tatehana⁺, Takako Kikkawa, and Noriko Osumi^{*}

*責任著者：大学院医学系研究科発生発達神経科学分野 教授 大隅 典子

掲載誌：Scientific Reports

DOI：10.1038/s41598-023-47878-z

【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発生発達神経科学分野

教授 大隅 典子

TEL: 022-717-8201

Email: osumi@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

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp