PRESS RELEASE（2026/11/09）

精子形成を支える「ヒストンの使い分け」を解明

精巣で働く H3mm15 から見えた「ヒストン・サブバーコード」

ポイント

① 精子形成では遺伝子の働きとクロマチン（※1）構造が大きく変化します。しかし、互いによく似たヒストン（※1）がどのように使い分けられ、遺伝子発現を調節するのかは分かっていませんでした。

② 精巣で多く発現するヒストン H3.3 の近縁型「H3mm15（※2)」が正常な精子形成を支えることを世界で初めて明らかにし、わずか 3 か所のアミノ酸の違いがクロマチン上でのヒストンの動きやヌクレオソーム（※1）の安定性を変えることを発見しました。

③ 本成果により、近縁なヒストンを使い分ける新たな遺伝子調節機構の理解が進み、今後、精子形成や生殖機能を支えるクロマチン制御の解明につながることが期待されます。

概要

九州大学 生体防御医学研究所 武千メイ博士（当時大学院生)、大川恭行主幹教授、同大大学院医学研究院 原田哲仁教授、徳島大学先端酵素学研究所 竹本龍也教授らの研究グループは、東京大学、熊本大学、千葉大学、理化学研究所と共同で、精巣で多く発現するヒストン H3.3 のサブバリアント（※3)「H3mm15」が、正常な精子形成に関わる遺伝子発現とクロマチンの状態を支えることを明らかにしました。

DNA は、ヒストンというタンパク質に巻き付いて細胞核内に収納されています。ヒストンには互いによく似た“亜型”が多数ありますが、なぜ存在し、どう使い分けられるのかは分かっていませんでした。

研究グループは、H3mm15 を欠損したマウスで精細管構造の乱れと精子運動性の低下を見いだし、減数分裂に入る時期の細胞で 1,259 個の遺伝子の発現変化を検出しました。さらに、ゲノム解析やクライオ電子顕微鏡解析（※4)（分解能 2.39Å）などから、H3mm15 が通常の H3.3 とは異なるクロマチン局在・動態・ヌクレオソーム安定性を示すことを明らかにしました。

ただし、H3mm15 ヌクレオソームは不安定でも、RNA ポリメラーゼ II（※5）による転写が促進されるわけではありませんでした。ヒストンの役割は、局在・取り込み量・安定性・動態の組み合わせで決まると考えられます。本成果は、近縁な H3.3 サブバリアントを使い分ける「ヒストン H3.3 サブバーコード」という新しい見方につながります。

本研究成果は「Nucleic Acids Research」に 2026 年 11 月 9 日（月）9 時 1 分（日本時間）に掲載されました。

研究者からひとこと：

私たちが以前見つけた H3mm15 は、通常の H3.3 とわずか 3 か所しかアミノ酸が違いません。今回、その小さな違いがヌクレオソームの性質や細胞内での動き、さらに精子形成時の遺伝子発現にまでつながることが分かりました。非常によく似たヒストンを生物があえて使い分けていることに、重要な意味があると考えています。（原田哲仁）

【研究の背景と経緯】

私たちの遺伝情報を担う DNA は、そのまま核内に存在するのではなく、ヒストンに巻き付いてヌクレオソームを形成し、クロマチンとして収納されています。ヒストンの種類や化学修飾は、DNA の利用されやすさや遺伝子の働き方に関わります。

ヒストン H3.3 は、転写が活発なゲノム領域などに取り込まれるヒストンバリアント（※3）です。研究グループはこれまで、マウスゲノムから H3mm6〜H3mm18 と名付けた 13 種類の H3.3 サブバリアントを同定し、近縁な分子であっても異なるクロマチン特性を持つ可能性を示してきました。

精子形成では、精子のもととなる細胞である精祖細胞の増殖、減数分裂、半数体精子細胞への分化を通じて、遺伝子発現とクロマチン構造が大きく変化します。そこで本研究では、精巣で優位に発現する H3mm15 に着目し、正常な精子形成における生理的役割と、通常の H3.3 とは異なる分子特性を明らかにすることを目指しました。

【研究の内容と成果】

H3mm15 遺伝子を欠損させたマウスでは、精子そのものは形成され、繁殖能力も維持されていました。しかし、精細管の組織構造に乱れがみられ、精子運動性が低下しました。したがって、H3mm15 は精子形成に必須の単一因子ではないものの、その過程を正常に保つ役割を担うと考えられます。

精巣の細胞内に存在する RNA を網羅的に読み取り、どの遺伝子がどの程度働いているかを調べる RNA シーケンス解析では、精子形成に関わる遺伝子群の発現が変化し、とくに減数分裂へ移行する時期の転写状態に乱れが認められました。組織切片上で特定の細胞を選択して解析する手法も用いたところ、減数分裂に入る直前の細胞では 1,259 個の遺伝子（762 個が増加、497 個が減少）で発現変化が確認されました。

培養細胞と精巣組織を用いたクロマチン解析（ChIL-seq（※6））から、H3mm15 は遺伝子の転写開始点（TSS）（※7）付近を含むプロモーター（※7）領域と関連することが分かりました。一方、クロマチン全体への取り込み量は H3.3 より低いことも示されました。

H3mm15 を発現させた細胞では、飢餓刺激や酸化ストレスに対する遺伝子発現変化は H3.3 を発現させた場合より穏やかでした。これらの結果は、プロモーター近傍への相対的な濃縮が、そのまま強い転写効果を意味するわけではないことを示しています。

H3mm15 と H3.3 のアミノ酸配列の違いは、100 番目、112 番目、128 番目のわずか 3 か所です。クライオ電子顕微鏡解析と生化学的解析により、H3mm15 を含むヌクレオソームは分解能 2.39Å の構造解析で基本構造を保つことが確認された一方、H3.3 を含むヌクレオソームより熱的安定性が低く、DNA 末端がほどけやすい性質を示しました。

生きた細胞内で蛍光回復を測定する FRAP 解析（※8）では、H3mm15 は H3.3 より動的なクロマチン結合を示しました。H3mm15 特異的な 100 番目のグルタミンを H3.3 型のロイシンに置換すると、この動的性質が H3.3 に近づいたことから、Q100 が主要な決定因子であることが分かりました。

精製した RNA ポリメラーゼ II を用いた試験管内転写実験では、H3mm15 ヌクレオソーム上で転写が H3.3 より促進される現象は認められませんでした。したがって、H3mm15 の転写への寄与は、ヌクレオソームの不安定性だけでは説明できず、ゲノム上の局在、取り込み過程、相互作用因子、細胞種などを含むクロマチン環境に依存すると考えられます。

【今後の展開】

本研究は、配列がほとんど同じヒストンであっても、わずかなアミノ酸の違いによってクロマチン上での局在、安定性、動態が変わり、組織特異的な遺伝子発現に異なる形で寄与し得ることを示しました。これは、H3.3 サブバリアントが単なる重複コピーではなく、異なる性質を組み合わせる「ヒス

トン H3.3 サブバーコード」として働くという考えを支持します。

今後は、精巣のどの細胞・発生段階で H3mm15 が働くのか、どの因子が H3mm15 をクロマチンへ運ぶのか、また他の H3.3 サブバリアントが相補的な役割を担うのかを明らかにする必要があります。なお、本研究はマウスを用いた基礎研究であり、ヒト男性不妊の原因や治療法を直接示したものではありません。

【参考図】

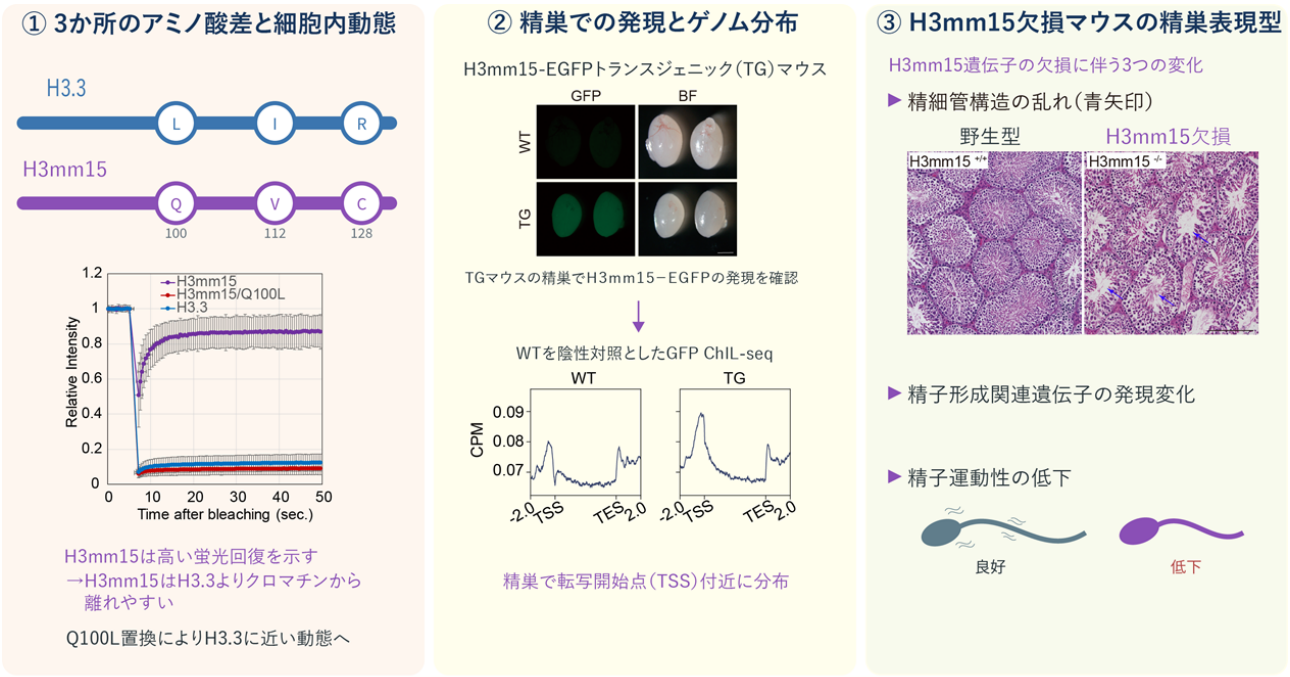


図　わずか 3 か所の違いをもつヒストン H3mm15 が精子形成を支える

（説明）精巣で優位に発現する H3mm15（紫）は、通常の H3.3 とわずか 3 か所のアミノ酸が異なります。細胞内動態の解析から、H3mm15 は H3.3 よりクロマチンから離れやすく、100 番目のアミノ酸を H3.3 型に置換すると、H3.3 に近い動態を示すことが分かりました。また、マウス精巣では H3mm15 が遺伝子の転写開始点付近に分布していました。H3mm15 欠損マウスでは、精細管構造の乱れ、精子形成関連遺伝子の発現変化、精子運動性の低下が認められました。これらの結果から、H3mm15 に特有のアミノ酸配列とクロマチン特性が、正常な精子形成に寄与すると考えられます。

【用語解説】

(※1) ヒストン／ヌクレオソーム／クロマチン

DNA を細胞核に収納するための基本構造です。DNA が 8 分子のヒストンからなる粒子に巻き付いたものをヌクレオソームと呼び、ヌクレオソームを含む DNA－タンパク質複合体全体をクロマチンと呼びます。

(※2) H3mm15

研究グループがマウスゲノムから同定した 13 種類の H3.3 サブバリアントの一つです。H3.3 とは 100 番目、112 番目、128 番目の 3 アミノ酸だけが異なり、精巣で優位に発現します。

(※3) ヒストンバリアント／サブバリアント

標準的なヒストンとはアミノ酸配列が異なるヒストンをバリアントと呼びます。本研究では、バリア

ントの H3.3 にさらによく似た近縁型をサブバリアントと呼んでいます。

(※4) クライオ電子顕微鏡解析
試料を急速凍結し、電子顕微鏡画像からタンパク質複合体などの立体構造を高分解能で解析する方法です。

(※5) RNA ポリメラーゼ II
DNA の情報を RNA へ写し取る「転写」を担う酵素です。

(※6) ChIL-seq
研究グループが開発した、少数の細胞や組織切片から、目的のタンパク質がゲノム上のどこに存在するかを調べる解析法です。

(※7)転写開始点（TSS）／プロモーター
遺伝子の転写が始まる位置が転写開始点で、その近傍で遺伝子の働きを調節する DNA 領域をプロモーターと呼びます。

(※8) FRAP 解析（蛍光回復法）
細胞内の蛍光分子の一部を一時的に退色させ、蛍光が回復する速さから分子の動きや結合の安定さを調べる方法です。

【謝辞】
本研究は、科学技術振興機構(JST)さきがけ（JPMJPR19K7、JPMJPR2026)、JST CREST（JPMJCR23N3、JPMJCR24Q1、JPMJCR24T3)、JST ERATO（JPMJER1901)、日本医療研究開発機構(AMED) BINDS（JP22ama121017j0001、JP24ama121009)、AMED-CREST（JP23gm1810008)、日本学術振興会(JSPS)科研費（JP21H05292、JP23K27087、JP23H02394、JP22J20675、JP22H04696、JP23H04288、JP23H05475、JP24H02328、JP24K01939、JP24K21919、JP24H02323、JP23H00372、JP22H04676、JP22K19275)、九州大学高深度オミクスサイエンスセンター、多階層生体防御システム研究拠点事業、学際領域展開ハブ形成プログラム（JPMXP1323015486)、九州大学情報基盤研究開発センター、九州大学オートノマス医学研究センター、上原記念生命科学財団、新日本先進医療研究財団の支援を受けて実施されました。

【論文情報】
掲載誌：Nucleic Acids Research
タイトル：Histone H3.3 subvariant H3mm15 is required for normal spermatogenesis by regulating gene expression
著者名：Qianmei Wu, Akihito Harada, Cheng-Han Ho, Eisho Tanida, Kaori Tanaka, Kazumitsu Maehara, Bing Wang, Ryuki Shimada, Kei-ichiro Ishiguro, Haruhiko Ehara, Shun-ichi Sekine, Shinya Oki, Yuma Ito, Hitoshi Kurumizaka, Tatsuya Takemoto, Yasuyuki Ohkawa
ＤＯＩ：10.1093/nar/gkag994

【お問合せ先】
＜研究に関すること＞
九州大学　生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野
主幹教授　大川　恭行（オオカワ　ヤスユキ）
TEL：092-642-4534　FAX：092-642-6099
Mail：ohkawa.yasuyuki.508@m.kyushu-u.ac.jp

九州大学　大学院医学研究院 マルチオミクス解析分野
教授　原田　哲仁（ハラダ　アキヒト）
TEL：092-642-4569
Mail：harada.akihito.120@m.kyushu-u.ac.jp

徳島大学先端酵素学研究所基幹研究部門発生生物学分野
教授　竹本　龍也（タケモト　タツヤ）
TEL：088-633-9158
Mail：takemoto.tatsuya@tokushima-u.ac.jp

＜報道に関すること＞
九州大学　広報課
TEL：092-802-2130　FAX：092-802-2139
Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

徳島大学法人運営部総務課広報室広報係
TEL：088-656-7646
Mail：kohokakari@tokushima-u.ac.jp

Kyushu University VISION 2030
総合知で社会変革を牽引する大学へ