

# 哺乳動物生殖細胞の「なりたち」と「はたらき」の分子生物学

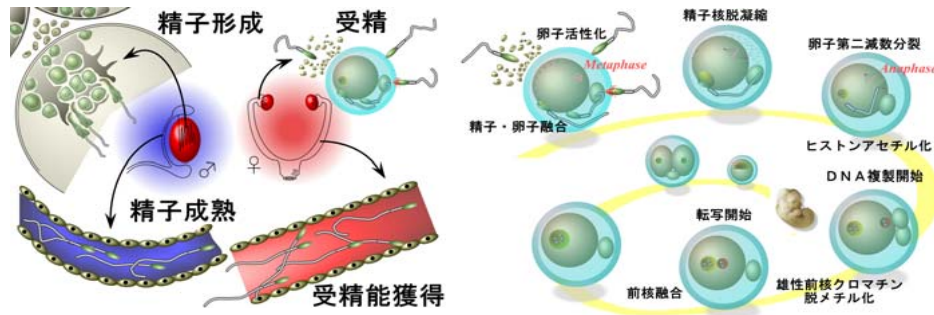
馬場 忠, 柏原真一, 兼森芳紀

## 配偶子って何？なぜ配偶子なの？

「♪親ガメの背中に子ガメをのせて、子ガメの背中に孫ガメのせて〜♪」なんていう鼻歌と同じように、姿や形は少しずつ違ってきますが、私たち人間も親から子供へ、子供から孫へと連続しています。この生命の連続性を支えているのが配偶子（生殖細胞）である卵子と精子です。卵子や精子は卵巣と精巣の生殖器官で作られますが、普通の細胞とは大きく異なり、細胞が増殖・分化・成熟の過程を経て形成されます。つまり、配偶子には特殊性があるわけです。少し前にダイオキシンなどの「環境ホルモン」が重大な社会問題となりましたが、このような外界からのちょっとした刺激や毒物摂取で配偶子形成に忌憚が生じ、子孫を残すことが難しくなります。魚介類などには「環境ホルモン」が濃縮されているので、それをよく食べる日本人には厄介な問題となっています。地球上のさまざまな地域で野生動物に生殖異常現象が見られ、多くの動物種が絶滅の危機に瀕しています。このように、配偶子は繊細で緻密な面も持ちあわせています。

ヒツジでの「体細胞クローン」作製は、サイエンスにおける20世紀最後のブレークスルーのひとつです。つまり、卵子さえあれば精子は必要なく、自然受精をスキップして自分と同じものができるというシロモノです。まだ「偶然にできたんじゃないの？」と言う科学者もいますが、すでにネズミやネコまで作製できたわけですから、疑うことはできませんよね。そのクローン技術と前後して、「顕微授精」という技術も確立しました。直接、精子を卵子へ注入する方法です。「顕微授精」技術も自然受精を経由しないで個体ができるので、すでに不妊治療で使われています。サイエンスの進歩ですね。

ところで、一見、万能と思える体細胞クローンや顕微授精もちょっとした問題があることがわかってきました。このような人為的授精を行うと、個体まで発生する率がきわめて低いのです。また、発生や個体成長でさまざまな異常が出ることも明らかになっています。多分、初期胚発生でさまざまな遺伝子発現制御に異常が起っているのでしょうね。実は、自然に営まれている配偶子形成から成熟、受精、初期胚発生も分子レベルではまだまだ不明なことだらけなのです。体細胞クローン技術やiPS細胞、幹細胞などによる生殖・再生医療や医薬品・農業生産などの応用の道がいま開かれようとしているわけですから、配偶子に関する基礎研究を行いしっかりした分子基盤を理解しておく必要があります。なぜ配偶子の研究が大切なのが、わかってもらえましたよね。



## 何をどのように研究しているの？

私たちの研究室の目標は、配偶子形成から成熟、受精、および初期胚発生までの過程で起っているさまざまなダイナミクスを分子・細胞レベルで解明していくことです。また、自然受精と人為的授精の相違点を理解し、それを応用していくことも忘れていません。近い将来、「卵子の一生」や「精子の一生」を科学的なマンガ本にすることを夢見ています。配偶子形成を支配している「黒幕」遺伝子はなにか？からはじまって、どうやって精子が卵子にたどりつき、どのような分子認識で卵子と融合・合体するのか？精子を待つ卵子は初期発生のためにどのようなタンパク質ツールを持っているのか？卵子の中で精子は何をやっているのか？クロマチン脱メチル化を触媒しているものは何か？DNAやヒストンのメチル化以外でリプログラミングに関与しているものは何か？などを明らかにしていきたいと思っています。初期胚（受精卵）で最初にかかる、言い換えると生命が誕生した後で一番最初の遺伝子転写はいったい何なのか？なんて考えると、ゾクゾクして研究したくなっちゃいますよ！

遺伝子やタンパク質はもちろんのこと、実験動物として使っているマウスの卵子や精子も目でははっきり見えません。ですから、研究手法もマイクロになります。生化学的な実験手法をベースにして、遺伝子やタンパク質を化学的に取扱っています。また、動物培養細胞にいろいろな遺伝子を発現させて、それらの機能解析も行っています。はたまた、最終的には個体レベルで作業仮説を証明しなければなりませんから、発生工学的な手法でノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製・解析しています。まあ、「最先端の技術」を使って研究を行っているのと胸を張ることだけはできますね。



実験風景です。

目に見えない遺伝子やタンパク質を化学的に調べています。どうです、楽しそうですね！結果が楽しみです。

卵子にいろいろな遺伝子やタンパク質を注入して機能解析しています。

卵子が痛そう、ゴメン！

## それでどうなるの？

「動物工場」という言葉を聞いたことがありますか？人間に有用な食料や医薬品を生産することのできる付加価値の高い家畜をクローン技術や遺伝子操作によって作製し、人間に有用な物質を生産しようという計画です。もちろん、食肉をはじめとする食料や薬などの医薬品も含まれます。私たちの行っている研究は学術的な基礎研究領域だけでなく、「体細胞クローン」や「顕微授精」などの先端生殖・発生工学技術の発展に貢献すると考えています。つまり、より安全で効果的な技術開発の裏づけになるはずで、医薬品・農業生産などで社会還元してくれると信じています。また、再生医療や不妊治療、さらに絶滅に瀕する希少動物の環境からの保護にも役立つはずですよ。

私たちの基礎研究は、自然の摂理を探求する「理学」や病気治療の「医学」だけを目指したものではありません。また、「農学」はサイエンスのほんの一部ですから、「農学」にこだわっているつもりもありません。むしろそれらを統括した幅広い視点で研究を行いながら、生体機構やそれらに関与する物質を生産や応用、治療に結びつけていこうとするスタンスです。それが従来の「農学」から一歩脱皮した「生物資源科学」なのかもしれませんね。ふむ、ふむ。私たちの研究室でお待ちしています！

