

第 74 回関西実験動物研究会

生殖・発生研究の最前線

1. 卵胞選択の制御機構：顆粒層細胞に特異的な新規細胞死受容体について

眞鍋 昇（京都大学農学研究科応用生物科学専攻生体機構学）

サケのように一生に一度だけ全卵子を排卵する動物と異なり、哺乳類は性周期毎に一定数を成熟・排卵することを繰り返す。哺乳類の片側卵巣には胎児期に減数分裂前期後半（ディプロテン期）で休止した卵母細胞が 5～50 万個含まれている。性成熟後、性周期毎に卵母細胞はそれを取り囲む卵胞上皮細胞（発達した卵胞では卵胞腔に面する層状の顆粒層細胞と卵子と結合している卵丘細胞に分化する）と卵胞を形成し、卵胞の発達に呼応しながら発育・成熟するが、最終的に排卵にいたる卵子の 100 倍以上の卵胞が発達する。この卵胞発達とそれに引き続いて起こる卵母細胞の成熟の過程で 99% 以上の卵母細胞は選択的に死滅し、ごく一部の選抜された卵子のみが排卵にいたる。卵胞の選択的死滅（卵胞退行・卵胞閉鎖）が、より優秀で強靱な子孫を残す戦略として重要であると考えられるが、これを制御している分子機構は未解明である。

近年、卵胞上皮細胞が顆粒層細胞と卵丘細胞に分化しはじめて卵胞腔が形成されるようになった状態の二次卵胞から成熟卵胞（グラフ卵胞）に至る過程でみられる選択的卵胞退行において顆粒層細胞のアポトーシスが支配的な役割をはたしていることがわかってきた。最初に顆粒層細胞にアポトーシスが誘発され、これが卵胞退行を誘導している。私たちは完全性周期動物であるブタの卵巣を材料として用い、卵胞退行の初期において卵胞腔側の顆粒層細胞からアポトーシスが始まり、基底膜側に広がること、しかし卵胞を構成する他の細胞（卵丘細胞、卵母細胞、内および外卵胞膜細胞）には誘発されないこと、卵胞退行後期まで卵母細胞は受精能を供えていることなどを明らかとした。この顆粒層細胞アポトーシスを制御する分子機構を明らかにしようとして、健常卵胞と退行卵胞を分別できるモノクローナル抗体を作製した。モノクローナル抗体のひとつは卵胞顆粒層細胞に特異的な細胞死受容体を認識するものであり、ひとつはこの細胞死受容体の活性化を抑制的に制御していると推察されるデコイ（囷）受容体を認識するものであった。この細胞死受容体は、細胞膜結合性の糖タンパク質で、分子量、免疫組織化学的局在性などから既知の細胞死受容体である Fas、TNF 受容体、TRAIL 受容体とは異なる新規な分子である。

卵胞の発育・退行には、これまで主に免疫系細胞や腫瘍細胞を用いて解明されてきた特異的細胞死制御とは異なる制御系も存在することがわかってきたが、未解明な点が多い。哺乳類にとって、卵胞の選択はより強靱な子孫を残すために不可欠であると考えられ、この制御機構を解明することは重要な課題と考える。今回、この細胞死受容体とデコイ受容体系を中心に、Fas リガンド-Fas 系、TNF α -TNF 受容体系、TRAIL-TRAIL 受容体系をも含めて、卵胞の選択的死滅制御における細胞死受容体系の役割について最近の知見を紹介する。