

第 86 回関西実験動物研究会 受精機構の神秘を解く

精子が卵子と出会うまで

馬場 忠 (筑波大学大学院生命環境科学研究科)

とかく受精というと精子と卵子が融合・合体することと思われがちですが、実際に研究してみると、とても複雑で奥が深いことに驚きます。精子が卵子に出会うまでの過程でも、精子には目が回るほど「いろいろな修飾」や「過酷な障害」が待ち構えています。膨大な数の精子が精巣で丹念に作られても、実際にその「任務」を果たせる精子が普通は1匹/回しかいないということでもわかると思います。

私たち人間は、この過酷な精子のサバイバルゲームを何とか工夫しようとして、さまざまな知恵を絞ってきました。精巣上体(副精巣)精子や射出精子を用いた体外受精(IVF)と顕微授精(ICSI)などはよい例ですが、結果として「受精機構の神秘を解く」必要がなくなりかけています。ただ、技術面や応用面だけが先行しすぎると、将来、困ったことになりかねない場合もあるようです。やはり、基礎研究と応用研究のバランスが大切なのかもしれませんね。いずれにしろ、「神秘」には「ロマン」があることを忘れてはいけない気がします。

今回の研究会では、精巣上体での精子成熟から精子の雌性生殖器移動、さらに精子の卵丘細胞層通過と卵子透明帯結合くらいまでについて話をさせていただきたいと思います。最終的な結論まで到達していないところが多いのですが、そこはどうかお許しください。

まず、TESP5について話をします。TESP5はトリプシンの仲間のプロテアーゼで、精子の細胞膜にアンカーしています。はじめはこの酵素が卵子透明帯の部分加水分解で働いていて、精子の透明帯通過を助けていると勝手に考えていました。でもノックアウトマウスを作ってみると、そのオスマウスは自然交配によって正常に産仔を作っていました。がっかりしていましたが、精巣上体精子を使って体外受精試験をしてみると、ほとんど受精しないことがわかりました。精巣上体精子は適切なメEDIUMを使えば生体外で受精能を獲得できますが、このTESP5欠損マウスはそこに異常があるような気がしています。普通、精子は子宮や輸卵管で受精能を獲得すると教科書に書いてありますので、自然交配直後に子宮から精子を回収して調べてみると、ちゃんと受精しました。

つぎに、ADAM1の話をしていきます。ADAM1はもともと精子と卵子の融合で機能するタンパク質として発見され、精子細胞膜上でADAM2とファーティンという複合体を作っています。マウスでは、ADAM1はADAM1aとADAM1bに分かれていますのでそれぞれについて調べてみました。ADAM1a欠損オスマウスは不妊になりましたが、ADAM1bでは何も起きませんでした。ADAM1a欠損マウスの不妊の原因を調べてみると、子宮から輸卵管へ精子が上っていけないことがわかりました。また、ADAM1aとADAM1b欠損マウス精子の比較から、精子の透明帯結合にはADAM3が重要であることもわかりました。

最後に、ヒアルロニダーゼのことを話します。卵子は卵丘細胞で被われていますが、卵丘細胞の細胞外マトリックスの主成分がヒアルロン酸ですので、精子が卵子に遭遇するためにそれを分解する酵素が必要であると教科書には書いてあります。長い間、精子ヒアルロニダーゼとしてPH20が精子の卵丘細胞層通過で機能していると考えられてきました。ところが、PH20欠損オスマウスも不妊ではなく、時間的遅延はありましたがその精子はちゃんと卵丘細胞層を通過後に受精しました。この研究の途中で、別の精子ヒアルロニダーゼHyal5を偶然見つけることができました。マウス6番染色体上で、Hyal5遺伝子がPH20遺伝子と兄弟のように並んで存在していました。Hyal5のほぼ半分くらいは精子表面に出ていて、その酵素タンパク質について調べてみると、卵丘細胞塊をよく分散することがわかりました。Hyal5の生体内機能をさらに明らかにするために、その欠損マウスが作られつつあります。

まとまりのない話になりそうですが、よろしく願いいたします。