

## 教育講演

## ヒトの卵子—その生理と病態

慶応義塾大学助教授 鈴木 秋 悦

Harvey (1651) が、「全ての生物は卵子から発生する」として、生命発生の起源に卵子説を提唱して以来、de Graaf (1672) の卵胞に関する研究、Austin (1952) らの精子 capacitation 学説などを経て、卵子研究は、常に、生殖生物学研究領域の中心課題として注目を浴びてきた。

しかし、その多くの業績は、基礎生物学領域に限局し、ヒトの卵子の初期発生過程に関する研究は、非常に少ない。1978年、英国の Steptoe & Edwards, オーストラリアの Lopata らが、ヒトの卵子の体外受精に成功し、8分割から胞胚期の受精卵を、卵管性不妊婦人の子宮内に経腔的にポリエチレン管を用いて移植して正常児を得て以来、卵子研究は不妊症治療への実際的応用という、生殖の基本的問題との関連のもとで、新しい問題を提起していることは周知の通りである。

また、先天異常発生、とくに、トリソミーあるいは三倍体の発生原因として、卵子の第1減数分裂の異常が注目されており、生殖と先天異常発生の相関という問題においても、卵子研究の重要性が指摘されてきている。

演者は、従来から、各実験小動物、サルなどの哺乳動物全般とヒトの卵子について、生理的には、発生、減数分裂、卵胞の発育と成熟、卵胞液ならびに顆粒膜細胞などの卵子をとりまく環境因子、排卵期周辺の卵子動態、受精機序とくに卵子透明層の生物物理学的性状、受精卵の分割分化、卵管環境とくに卵管分泌液の生化学的検討と受精における意義、胞胚の形態と機能、着床機序などについて、また、病態としては、閉鎖卵胞発生機序を含む、卵子の自然淘汰のメカニズムに関する検討、卵胞内過成熟ならびに遅延受精などを中心とした卵子のエイジングの問題、多精子受精と染色体異常発生の機序、遅延着床の病態などに関する研究を進めてきた。

しかし、ヒトの卵子については、産婦人科臨床上的での多くの病因論との関連性にもかかわらず、研究方法上の難しさから、その生理と病態の解明は充分になされてきていないのが現状である。

本講演においては、ヒトの卵子に関する演者らの研究

の一端を報告し、合わせて、ヒトの卵子の *in vitro* における培養実験について16mm 連続撮影で観察した結果を供覧した。

## 1. 卵子の発生と減数分裂

原始生殖細胞は、着床4週後に卵黄のう壁に性腺外発生し、1~2週後に後腸部に移動し、腸間膜あるいは血流を経てアメーバ様運動で性腺の原基である性隆起に移動する。原始生殖細胞は、発生移動期を通じて、後腸上皮細胞などの近接細胞から栄養源を摂取していることが推定されている。性腺の原基である性隆起は、腹側腸間膜とウオルフ体の両者の突出で形成されるが、組織発生的には体腔上皮の肥厚と間葉組織の増殖によって形づくられる。

体腔上皮は、原始生殖細胞の移動期に活発に増殖して第一次性索を形成して、移動してくる原始生殖細胞をとり囲む。この時期の性腺は未分化の状態であるが、受精後36~42日目に性腺の分化が開始され、卵巣としての形態は受精後50~52日で確認される。

性腺が卵巣に分化すると、卵祖細胞は有糸分裂で急激にその数を増す。そして、第12週以降の卵巣内には、休止期、減数分裂前期または変性過程など、種々の分裂経過の卵祖細胞が含まれ、出生時までには、それらのほとんどが第1減数分裂前期の後半期まで分裂を完了している。また、卵子総数は、胎児期第6カ月で $6.8 \times 10^6$ と最高値を示すが、出生時までには約65%が自然消滅して $2.0 \times 10^6$ となる。しかし、胎児期ならびに思春期前における卵子の減数分裂調節機序は解明されていない。

## 2. 卵胞発育と卵子環境

原始生殖細胞が性隆起に移動を完了すると、原始生殖細胞は扁平な顆粒膜細胞によって囲まれる。顆粒膜細胞の細胞学的起源あるいは出現の時期については定説がない。しかし、卵子発生の初期から、卵子との密接な細胞相関を形成する顆粒膜細胞群は、分裂増殖して顆粒膜細胞層を形成し、内葉膜のホルモン産生細胞と協調して排卵々胞に変化していくが、演者らは、卵子をとりまく環境としての顆粒膜細胞の形態と機能に関して、*in vitro*

での培養実験ならびに培養顆粒膜細胞の微細構造変化、とくに自然黄体化の機序の解明と培養液中のステロイドホルモン測定を行つた。また、卵胞液については、estradiol, progesteron, testosterone, androstenedione, 蛋白分画などの生化学的検討を行い、正常卵子と変性卵子における卵胞液の性状変化を明らかとして、閉鎖卵胞発生の起点と、その生化学的な動的变化を研究した。

### 3. 卵子の *in vitro* における培養と体外受精

卵子の培養に関しては、サル卵胞卵の *in vitro* における培養実験を報告してきているが、方法論的には同様の手技を用いて、ヒトの卵胞内の未成熟の卵子を培養して、第2減数分裂中期にまで成熟させることに成功した。

培養法は、摘出卵巢より卵胞卵を吸引採取し、Ham F-10の培養液中に静置し、mineral oil 下のFalcon plastic dishにて、5% CO<sub>2</sub> in air 条件下で48時間培養した。その結果、127個中70個(55.1%)の卵胞卵(休止期)が第2減数分裂中期に達した。この成績は、従来の2~3の報告と、ほぼ同様の結果であるが、演者らは、さらに、培養成熟卵の生物学的活性については、*in vitro* にてcapacitationしたヒトの精子を用いた*in vitro*での授精実験により、これを判定し、形態学的には、走査型ならびに透過型電子顕微鏡を用いて、その微細形態を観察した。その結果、電顕的には、培養成熟卵は正常の細胞機能を有していたが、授精による精子進入率は若干低いことが明らかとなつた。その理由としては、核の成熟完了にもかかわらず、細胞質の成熟性に若干問題があると考えて、現在、さらに、培養卵のDNA, RNA, 蛋白量などを測定している。

### 4. 受精に関する問題

受精については、卵子透明層の生物物理的特性、卵子

と精子の結合性の問題、透明層反応と精子進入機序、抗精子抗体などの免疫学的問題を注目して実験を行つてきた。

とくに、透明層の性状については、他の哺乳動物卵子のそれと比較検討し、融解性を問題とした。精子の結合性に関しては、マウス精子などの異種精子によるヒトの卵子の認識の問題、あるいは、トリプシン処置後の変化について考察した。

体外受精法については、演者らの経験を生かせば、ヒトの応用においても、これをなしうることを明らかとしたが、前述の如く、培養成熟卵の応用には若干の問題が残されており、排卵直前の成熟卵子を内視鏡下などで採取して応用することが望ましいことが明らかとなつた。

### 5. 卵子の病態

卵子の病態解明は、産婦人科臨床上におけるだけでなく、先天異常の発生病因とも関連して非常に重要である。

卵子の異常と染色体異常発生の相関については、従来から、卵子の発生、分裂、受精、分割の諸段階において、染色体の数ならびに構造の異常が発生することが報告されており、自然流産(着床前ならびに直後を除いて)の約50%が受精卵の染色体異常によると報告されている。とくに、トリソミー21は、34歳以下の母体の場合500:1の発生率が、40歳以上で20:1に上昇することから、母体の高年齢化と相関々係にあることが明らかにされている。演者は、卵子のエイジングとの関連で、この問題を追求し、とくに表層顆粒の変化にともなう多精子進入機序を電顕的に検討した。

その他、ピル服用後の卵子の問題あるいは排卵誘発剤服用時のsuperovulationと卵子の関連性についても言及した。