

体外培養によるマウス卵子の大量生産

SATテクノロジー・ショーケース2018

■ はじめに

近年、和牛の飼養頭数の減少が続き、子牛価格の高騰が深刻さを増している。子牛の増数には十分な数の受精卵(の流通)が前提となり、卵子はその数倍の数が必要とされる。過去40年間で繁殖学に基づく科学技術は目覚ましい進歩を遂げたが、卵子そのものを培養技術で作出すことはできなかった。卵子は卵子の「素」(卵母細胞)が発育してできる。マウスでは発育初期の卵母細胞からは培養で卵子を作ることができていたが、その効率は極めて悪かった。また、卵母細胞はすでに減数分裂の途上にあるため増殖させることができなかった。胎子の卵巣には卵母細胞になる前の増殖可能な始原生殖細胞が存在する。これまで始原生殖細胞から卵子を培養で作出すことは不可能であったが、マウスで卵子の完全体外作出が成功すれば、その先には、ウシへの応用だけでなく、卵子形成のメカニズムの解明、希少動物の保存、不妊治療への手がかりの発見など、大きな展望が開かれる。

■ 活動内容

1. 本研究の概要

12.5日齢のマウス胎子の卵巣を培養し、その中の始原生殖細胞を成熟卵子へと段階的に分化させる。途中で卵巣を解体し、卵母細胞を包む卵胞の組織培養へと展開させ、計30日以上培養を行って成熟卵子を得る。その流れを図1に示す。

2. 開発の決め手となった二つの発見

従来、器官培養した卵巣から卵胞を取り出す際に卵母細胞の多くが失われる問題と、生き残った卵母細胞の発育が悪いという問題があった。そこで、効率よく分離した卵胞を効率よく培養する実験系を次のようにして開発した。

●「卵胞形成不全」の問題

培養液に添加する血清中のエストロゲンが原始卵胞の形成を阻害していることを見出し、エストロゲン受容体の拮抗剤を添加することによって採取可能な卵胞数を増やすことに成功した(尾畑らを中心に開発)。

●「高分子化合物の不足による悪い培養環境」の問題

一般的な培養液では高分子化合物の役割が著しく軽視されており、卵母細胞の発育不全の主な理由の一つであることを発見した。従来よりも高濃度の高分子(ポリビニルピロリドン)を添加することにより卵母細胞の生存・発育を効率化した(平尾らによる開発)。

3. 結果

作出された卵子は受精能力と胚発生能力を備えており、それらの胚を移植することにより、世界で初めて完全体外作出卵子から産子を得ることに成功した。得られたマウス産子は健常であり、子孫を残すこともわかった。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

(特許)

PCT/JP2016/077574 「始原生殖細胞を機能的に成熟した卵母細胞へと分化させる培養方法」(尾畑やよい、平尾雄二、林克彦) 出願 2016年9月16日 (論文)

- Morohaku K, Tanimoto R, Sasaki K, Kawahara-Miki R, Kono T, Hayashi K, Hirao Y, Obata Y. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(32): 9021-9026, 2016.
- Hikabe, O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, Shimamoto S, Imamura T, Nakashima K, Saitou M, Hayashi K *Nature* 539(7628): 299-303, 2016.
- Morohaku K, Hirao Y, Obata Y. *Nature Protocols* 12: 1817-1829, 2017.

(研究費助成)

科研費 新学術領域研究「動物における配偶子産生システムの制御」(in vitro において卵を産生する新規技術の開発)

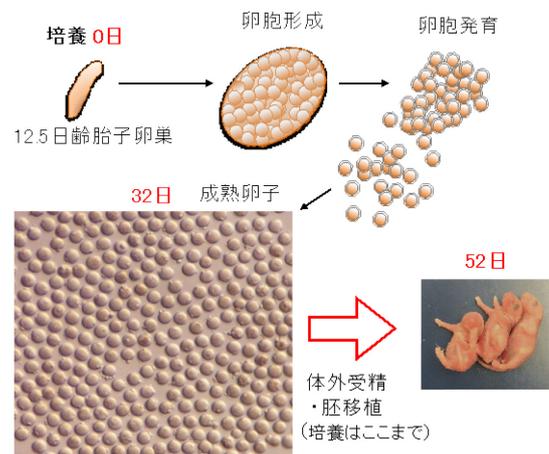


図1 マウス卵子の完全体外作出の流れ

代表発表者 **平尾 雄二 (ひらお ゆうじ)**
 所属 **農研機構 畜産研究部門
 家畜育種繁殖研究領域
 家畜胚生産ユニット**
 問合せ先 **〒305-0901 茨城県つくば市池の台2
 農研機構畜産研究部門
 広報プランナー
 TEL: 029-838-8292 FAX: 029-838-8606
 koho-nilgs@naro.affrc.go.jp**

■キーワード: (1) マウス始原生殖細胞
 (2) 成熟卵子
 (3) 体外作出

■共同研究者: 尾畑 やよい(東京農業大学)
 林 克彦 (九州大学)