

## 1

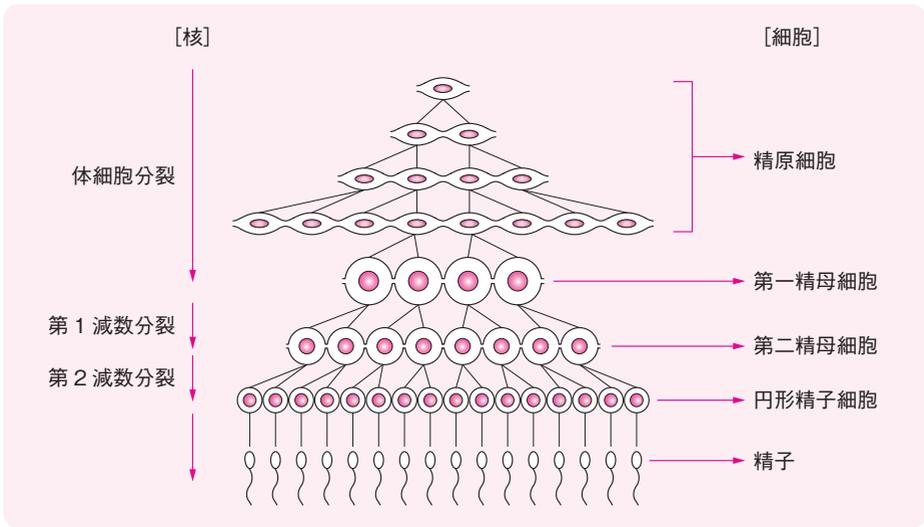
## 受精

受精を担う精子と卵子は、1倍体の遺伝物質を提供する細胞である。多くの哺乳類では受精は卵管膨大部で成立し、2倍体の胚が形成される。卵子は卵巣から排卵されると卵管采に吸引されて卵管膨大部に移行する。一方精子は射出された後、子宮・卵管などの雌性生殖路を移動し卵管膨大部に到達する。卵子と精子の形成および受精までの細胞学的・生化学的プロセスは絶妙なバランスにより成り立っている。これが何らかの原因で破綻すると不妊症を発症する。よって受精に至るプロセスを理解することは、生殖補助医療の実践と新たな技術開発に重要である。この項では“受精”を生殖補助医療の立場から、精子と卵子それぞれの視点で解説する。

**A** 精子側からみた“受精”

## 1 精子の形成

精子形成は、性成熟個体の精巣において、脳下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンの刺激を受けて開始される。減数分裂を開始する細胞である精原細胞は、ほぼ個体の一生を通じて細胞分裂により供給される（図1-1）。第1精母細胞は第1・第2減数分裂を経て1倍体の遺伝物質を持つ円形精子細胞になる。第1減数分裂の過程でその個体の父由来と母由来の染色体間で相同組換えが起り、遺伝的多様性が形成される。これに加え、細胞分裂時の染色体分離に多数の組み合わせが生じるので、次世代に莫大な組み合わせの遺



● 図 1-1 ● 哺乳類の精子形成過程

精子を作るもの細胞、精原細胞は性腺刺激ホルモンの影響を受けて、体細胞分裂により増殖し、次に減数分裂期に入る。第1減数分裂を開始する細胞を第一精母細胞、第2減数分裂に移行した細胞を第二精母細胞と呼ぶ。第2減数分裂を完了した細胞は円形精子細胞となり、続いて精子の形態が完成する。

伝子を伝搬することが可能となる。

減数分裂を完了した円形精子細胞は受精に適した形態変化、すなわち核の凝縮、先体や鞭毛の形成などを経て精子となる。また、精子は単に1倍体の遺伝物質を運搬するのみならず、卵子へ進入後、卵子の発生を活性化する物質、ホスホリパーゼ $\zeta$ を用意していることが明らかにされている。さらにウシやヒトでは、受精後の第1卵割期において染色体分離に必要な中心小体も精子から供給される。

精巣精子は、ICSI (卵細胞質内精子注入法) により受精が可能であるが、本来は十分な運動能力や卵子への進入能力を持たない。すなわち精子は精巣で形成された後、精巣上体を移動する過程で、機能的成熟を果たす。精巣上体では管腔内上皮細胞により水分子や無機イオンの分泌・再吸収が行われ、また精子に対し新たな高分子成分の付加も行われる。精子膜抗原あるいは精子被覆抗原として知られる分子のほとんどは、精巣上体で付加される糖タンパ

ク分子である。精巣上体は単なる精子の通過路あるいは貯蔵組織ではなく組織特異的な分子を分泌し、精子の機能的成熟に重要な役割を果たしている。

## 2 受精能獲得<sup>1,2)</sup>

射出された精子、あるいは精巣上体精子は、十分な運動性を持っていても直ちに卵子に進入することはできない。通常、精子は雌性生殖路を移動してはじめて卵子と出会うので、この過程で受精能を獲得する仕組みを備えている。この過程は受精能獲得（キャパシテーション）と呼ばれる。体外受精では適切な培養液で前培養することによって誘導することができる。しかし、長時間の前培養は精子 DNA の損傷を引き起こすので体外受精における精子の前培養時間には注意が必要である。

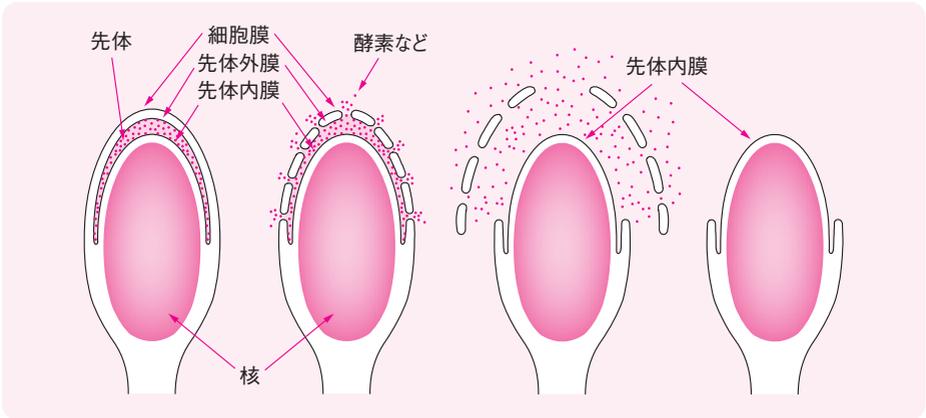
キャパシテーションは精子にプログラムされた一連の細胞学的、生化学反応である。主には培養液や雌性生殖路に存在するアルブミン、またはそこに含まれる脂質担体により、精子膜のコレステロールが抽出され、それが引き金となって水素イオンの流出と炭酸イオンの流入が起こる。続いて細胞内カルシウムイオンとサイクリック AMP の上昇、リン酸化酵素の活性化と機能タンパクのリン酸化が誘導される。この後の精子細胞内での反応は詳しくはわかっていないが、キャパシテーションは形態変化ではとらえられない受精に向けての機能変化と考えられている。

## 3 ハイパーアクチベーション<sup>1,2)</sup>

受精を促進する因子として、またキャパシテーション完了の指標として、精子の運動性の変化があげられる。ハイパーアクチベーションと呼ばれるこの運動は、精子鞭毛の大きな振幅と非対称性を特徴とする。この運動は、透明帯進入において物理的推進力となると考えられる。

## 4 先体反応<sup>1,2)</sup>

精子の受精に向けての形態変化としてとらえられるのは、キャパシテーションに続く先体反応である。これは卵子への進入に必須の反応である（図 1-2）。先体の大きいハムスターでは光学顕微鏡でも観察できる。ヒトでは電子顕微鏡でその形態変化が観察されるが、レクチンやトリプルス테인に



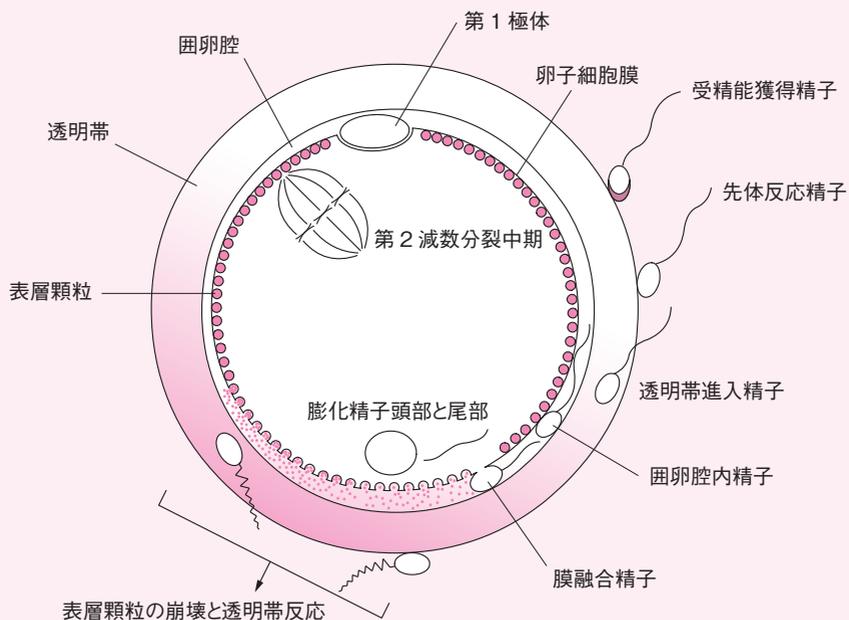
● 図 1-2 ● 精子先体反応

先体は精子細胞膜の直下に存在する先体外膜と先体内膜に囲まれた構造物である。内部にはタンパクや糖鎖を分解する酵素が含まれ、それらは受精において卵丘の細胞間マトリックスや透明帯を融解する作用を持つ。先体反応の開始により、細胞膜と先体外膜が融合して開孔し、先体の内容物が放出される。先体反応がさらに進むと細胞膜と先体外膜は小胞化して精子より離れ、精子表面には先体内膜が表出する。先体内膜には膜結合型のタンパク分解酵素（アクロシン）が局在し、この作用により精子は透明帯に進入することが可能になる。

よって検出することも可能である。先体反応は、精子細胞膜と先体外膜が複数の部位で膜融合を起こし先体に含まれる酵素などが放出される過程である（図 1-2）。代表的な酵素としてヒアルロニダーゼとアクロシンがある。先体反応は、プロゲステロンやその他様々な化学物質によっても誘起できる。卵子の透明帯成分 ZP3 によって誘導されるという研究結果も発表されている<sup>3)</sup>。先体反応を起こした精子は、先体に含まれるタンパク分解酵素群の融解作用によって、透明帯に自らが通過できる狭い通路を形成しながら前進し、卵卵腔に達する（図 1-3）。

## 5 卵子細胞膜との融合<sup>2)</sup>

精子は卵卵腔に到達すると運動を停止し、卵子の微絨毛に捕捉され卵子細胞内に取り込まれる（図 1-4B）。細胞膜の融合は精子の赤道部付近から起こる。分子レベルでは卵子側は CD9、精子側は Izumo 1 がこれに関与することが明らかにされている<sup>2)</sup>。ごく最近、Izumo 1 と直接反応する分子として



● 図 1-3 ● 精子進入過程

受精能を獲得した精子（右上）が卵丘に到達すると、先体反応が誘起され透明帯に進入することが可能になる。透明帯に進入した精子は、透明帯と卵細胞の間（囿卵腔）に達すると運動性を失い、卵細胞膜と融合する。この過程で精子は尾部を含む全体が卵細胞に取り込まれ、頭部は膨化精子頭部となる。最初の精子が卵細胞と融合すると、卵細胞の内部に存在する表層顆粒が、卵細胞膜との膜融合により崩壊し、内部に含まれる酵素を遊離して透明帯に変化を与える。これによって余剰の精子は進入できなくなる。この反応は表層反応または透明帯反応と呼ばれる。

Juno が同定された<sup>4)</sup>。通常卵管膨大部には複数の精子が到達するので、複数の精子が卵子の細胞膜と融合する可能性がある。体外受精では、受精を達成するためにさらに多数の精子を必要とするが、余剰の精子は表層反応（または透明帯反応）により透明帯で拒絶される。多精子進入阻止と呼ばれるこの現象は1個の精子による受精を達成するために必須の仕組みである。次に卵子細胞質内に取り込まれた精子は、頭部が膨潤して膨化精子頭部を形成する（図 1-3）。膨化精子頭部は雄性前核となり、卵子から発生した雌性前核と融合して最終的な受精の成立となる。