

1

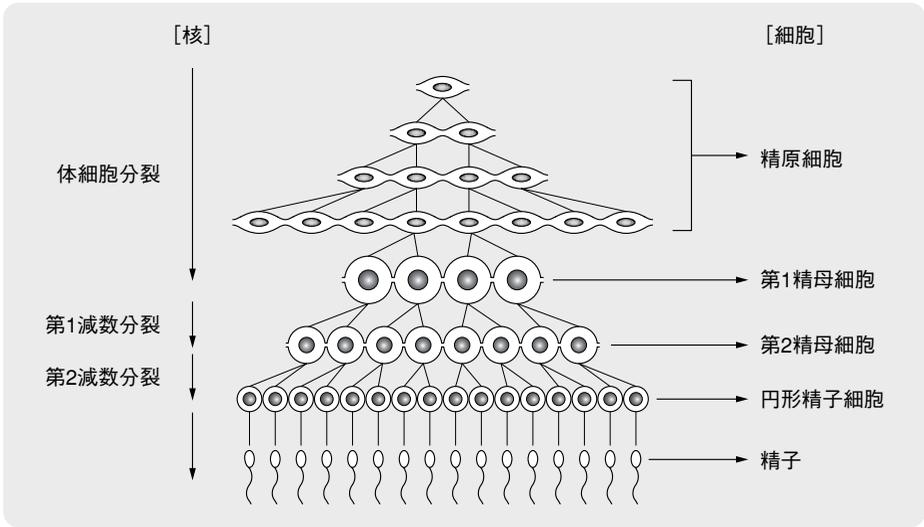
受精

受精を担う精子と卵子は、性の異なる個体で形成される半数体の遺伝物質を持つ細胞である。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。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、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）。精原細胞は第1・第2減数分裂を経て半数体の遺伝物質DNAを持つ円形精子細胞になる。第1減数分裂の過程で父由来と母由来の染色体間で相同組換えが起こり、遺伝的多様性が形成される。これに加え、組換え後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伝子を伝搬するこ



● 図 1-1 ● 哺乳類の精子形成過程

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，精子は単に半数体の遺伝物質を運搬するのみならず，卵子へ進入後，卵子を活性化する物質，ホスホリパーゼ ζ 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タンパク分子を分泌し，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^{1,2)}

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．

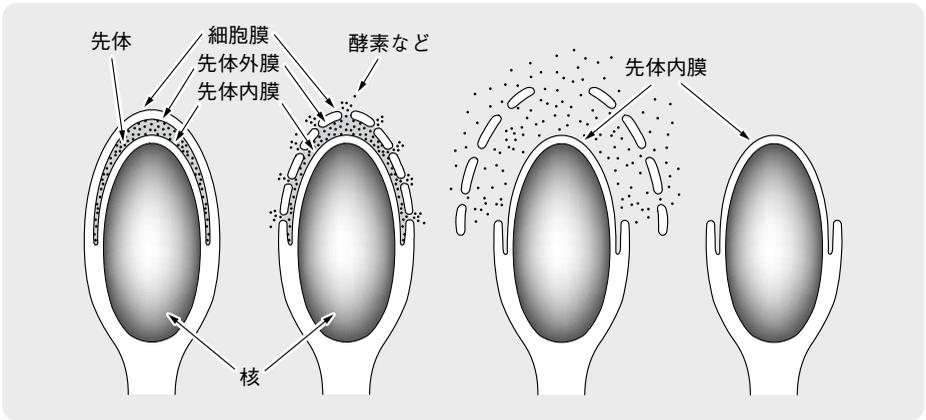
キャパシテーションは精子にプログラムされた一連の生化学反応である．主には培養液や雌性生殖路に存在するアルブミン，またはそこに含まれる脂質担体により，精子膜のコレステロールが抽出され，それが引き金となって水素イオンの流出と炭酸イオンの流入が起こる．続いて細胞内カルシウムイオンとサイクリック AMP の上昇，リン酸化酵素の活性化と機能タンパクのリン酸化が誘導される．この後の精子細胞内での反応は詳しくはわかっていないが，キャパシテーションは形態変化ではとらえられない受精に向けての機能変化と考えられている．

3 ハイパーアクチベーション^{1,2)}

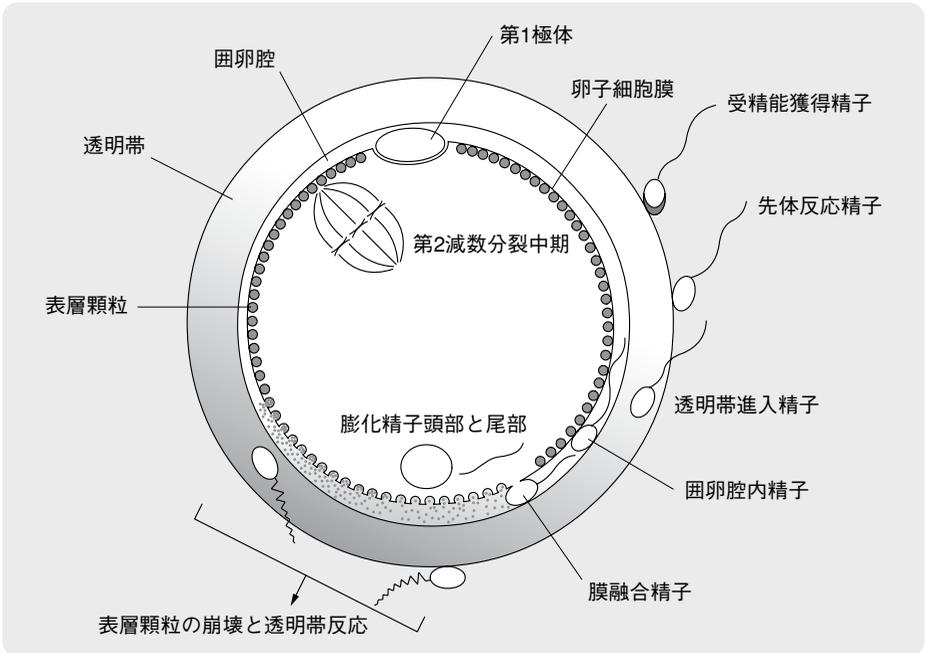
受精を促進する因子として，またキャパシテーション完了の指標として，精子の運動性の変化があげられる．ハイパーアクチベーションと呼ばれるこの運動は，精子鞭毛の大きな振幅と非対称性を特徴とする．この運動は，透明帯進入において物理的推進力となると考えられる．

4 先体反応^{1,2)}

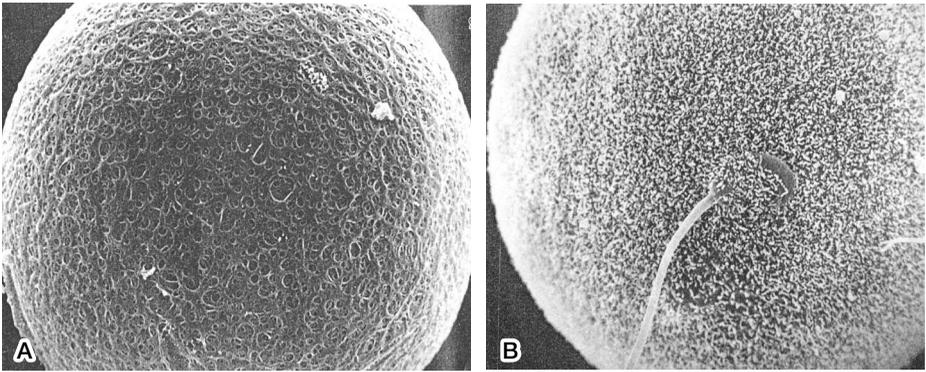
精子の受精に向けての形態変化としてとらえられるのは，キャパシテーションに続く先体反応である．これは卵子への進入に必須の反応である（図 1-2）．先体の大きいハムスターでは光学顕微鏡でも観察できる．ヒトでは電子顕微鏡でその形態変化が観察されるが，レクチンやトリプステインによって検出することも可能である．先体反応は，精子細胞膜と先体外膜が複数の部位で膜融合を起こし先体に含まれる酵素などが放出される過程である（図 1-2）．代表的な酵素としてヒアルロニダーゼとアクロシンがある．先体



● 図 1-2 ● 精子先体反応



● 図 1-3 ● 精子進入過程



● 図 1-4 ● マウス透明帯と卵子膜表面の走査電子顕微鏡による観察

(Phillips DM, Shalgi R. J Ultrastructure Res. 1980; 72: 1-12.)

A: 透明帯の表面, 多孔性の構造が層をなしている様子が観察される。

B: 卵子細胞膜表面, 起伏に富んだ微絨毛で構成され, その微絨毛に精子が捕捉されている。

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³⁾. 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 囀卵腔に達する (図 1-3).

5 卵子細胞膜との融合²⁾

精子は囀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). この時, 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 がこれに関与することが明らかにされている²⁾. 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生じる. 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.