

動物の生殖と人為的な制御

県立広島大学・生物資源科学部・生命環境学科

阿部靖之

生殖補助技術

(ART ; Assisted Reproductive Technology)

・卵子, 精子の体外培養

- 1) 卵子の体外発育
- 2) 卵子の体外成熟
- 3) 体外受精
- 4) 顕微授精
- 5) 胚(受精卵)の体外培養
- 6) 胚性幹細胞の樹立・培養

・受精卵(胚)の操作

- 1) 受精卵クローン
- 2) 体細胞クローン(核移植)
- 3) 遺伝子改変動物
- 4) 遺伝子(着床前)診断

・遺伝子資源の保存

- 1) 胚の凍結保存
- 2) 卵子・精子の凍結保存
- 3) 卵巣・精巣の凍結保存

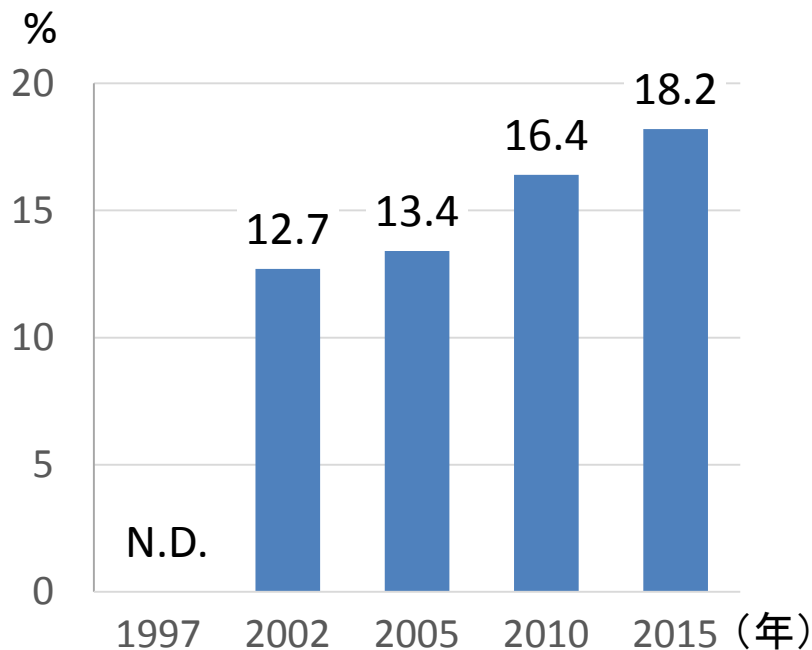
・母体の操作

- 1) 人工授精
- 2) 胚の卵管内移植
- 3) 胚の子宮内移植
- 4) 卵巣移植
- 5) 過剰排卵処理

*ヒトへの適用禁止の技術を含む

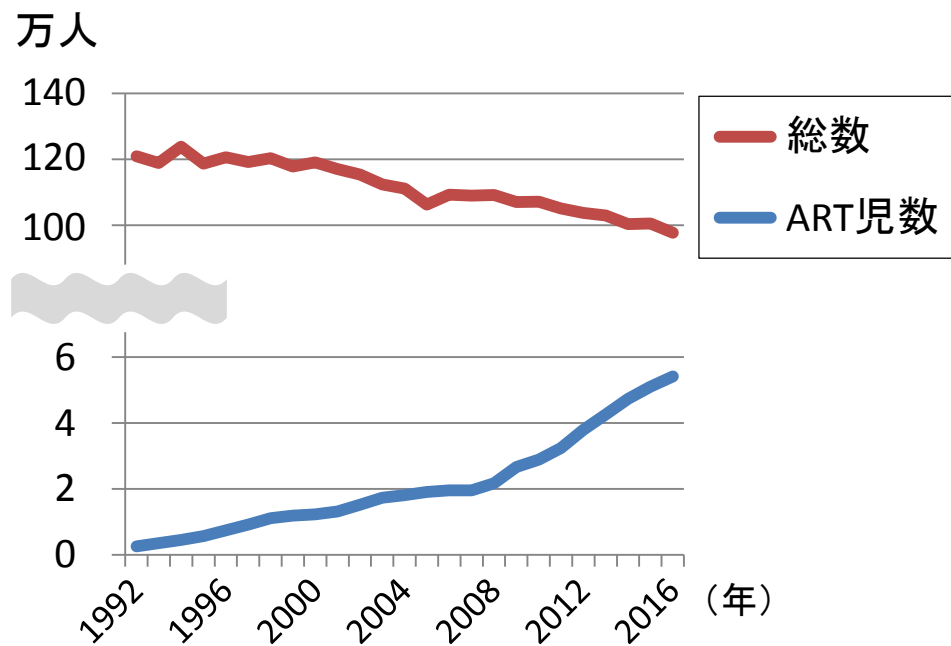
ヒト不妊治療

検査・治療を経験したカップル



出生動向基本調査(厚生労働省)

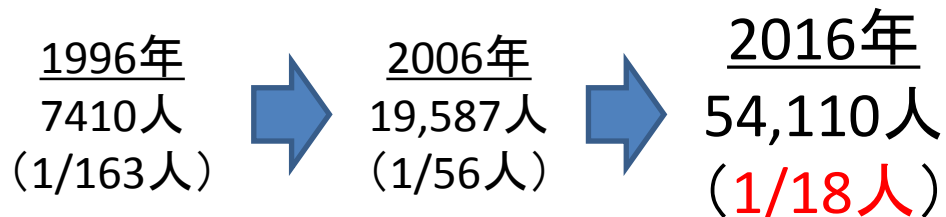
出生児数



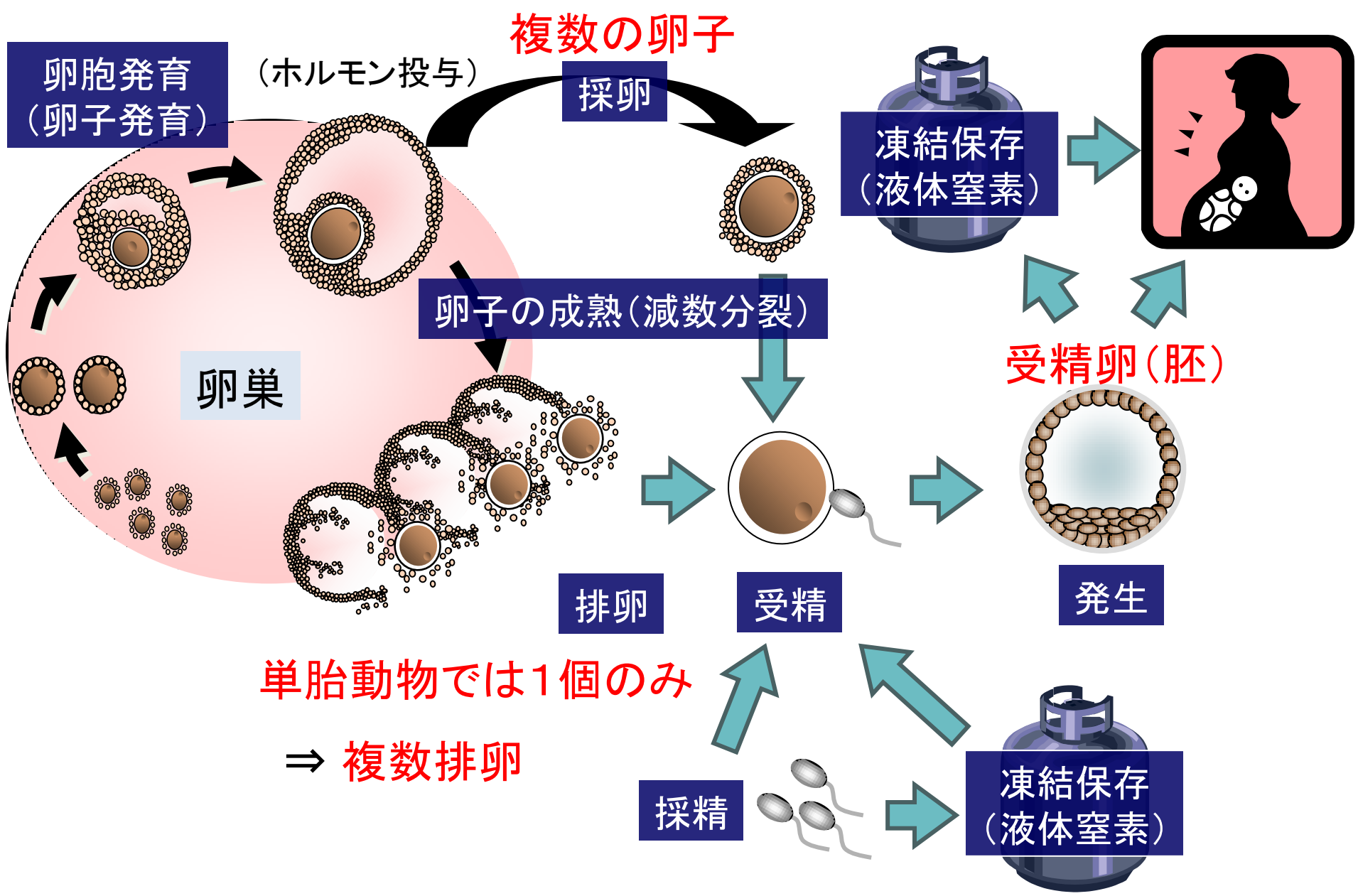
総数: 人口動態統計(厚生労働省)

ART児数: 体外受精・顕微授精・凍結胚移植出生児を含む
(日本産科婦人科学会)

5.5組に1組のカップルが不妊に悩む



生殖補助技術を用いた個体生産



課題: 卵子・精子の凍結保存

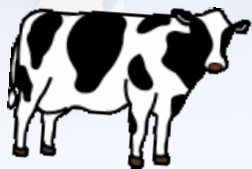
凍結卵子・精子

- 輸送が容易
- 長期保存可能



動物個体

- 多額の費用, 検疫
- 輸送の悪影響

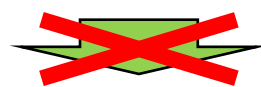


ヒト(患者)



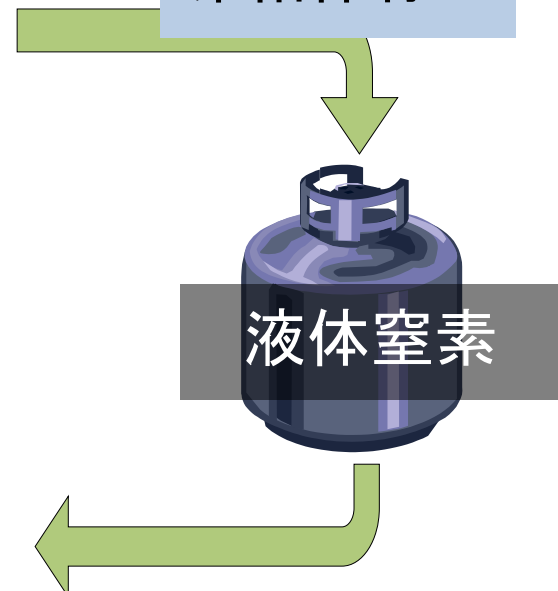
・がん治療

・加齢(POI等)



妊娠, 出産

凍結保存

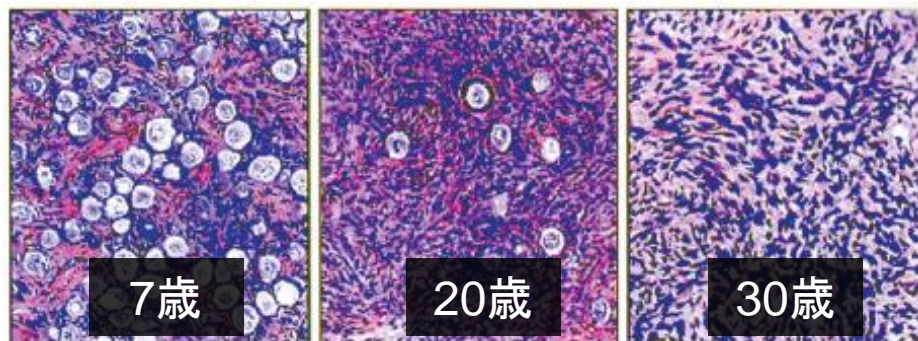


液体窒素

ウシの人工授精(AI)および凍結精液の普及率

	種付総数	AI頭数 (%)	凍結精液による AI頭数 (%)
乳用牛	1,542,045	1,534,990 (99.5)	1,533,777 (99.9)
肉用牛	689,765	664,110 (96.3)	664,050 (100.0)
合計	2,231,810	2,199,100 (98.5)	2,197,827 (99.9)

農林水産省(1997)

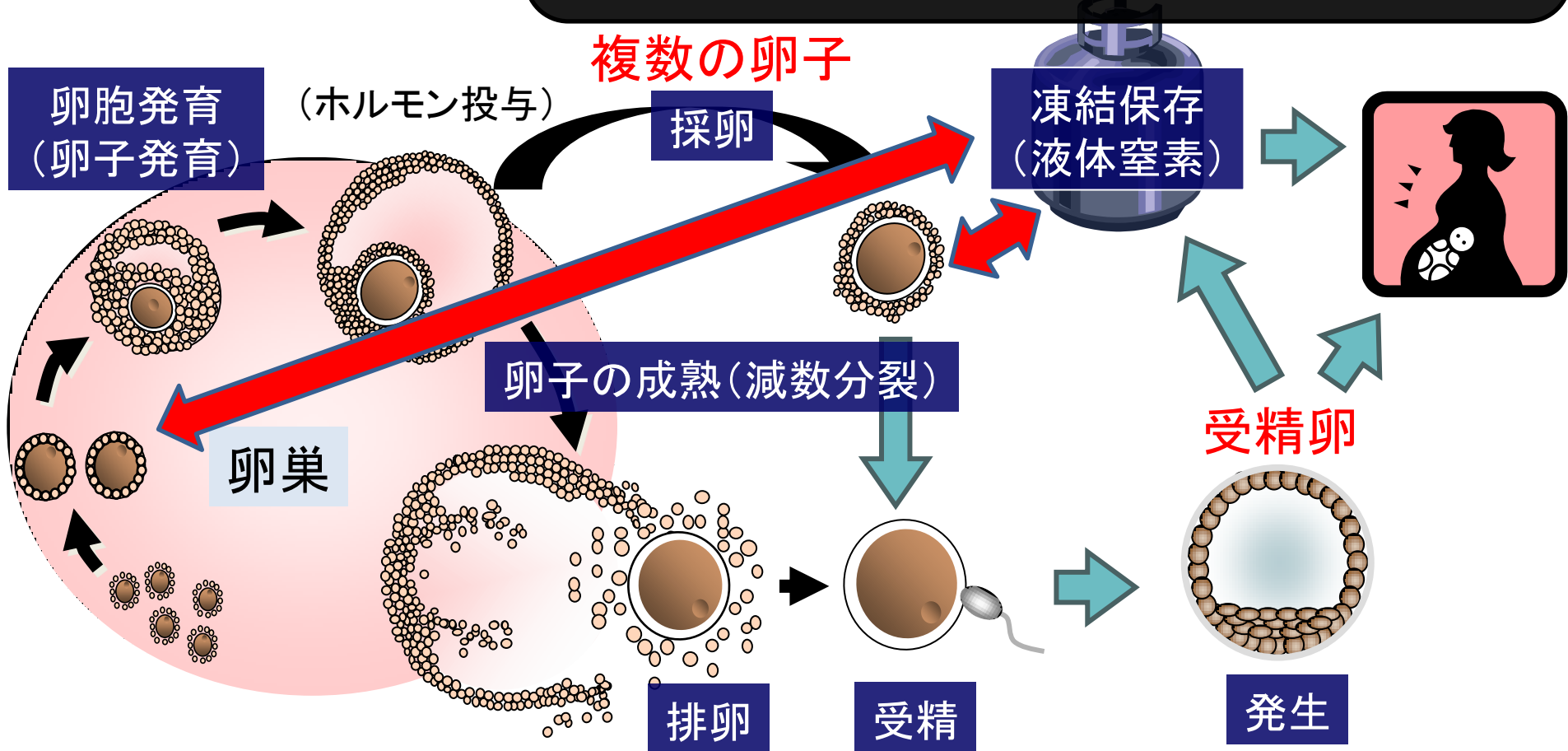


早発卵巣不全症(POI)における
年齢別の卵巣内卵子 (Cortvrindt *et al.*, 2001)

課題: 卵子・精子の凍結保存

保存ステージによる違い

- ・耐糖能(凍結しやすさ): 胚(受精卵) > 未受精卵
- ・汎用性(♂♀の選択): 胚(受精卵) < 未受精卵



課題: 卵子の培養

体外発育

- ・非常に困難
(部分的にのみ成功)

体外成熟

- ・マウス: 80~90%
- ・ウシ: 70~80%
- ・イヌ: 20%以下

体外発生

- ・マウス: 70~80%
- ・ウシ: 20~40%

卵胞発育
(卵子発育)

(ホルモン投与)

卵

凍結保存
(液体窒素)

卵子の成熟(減数分裂)

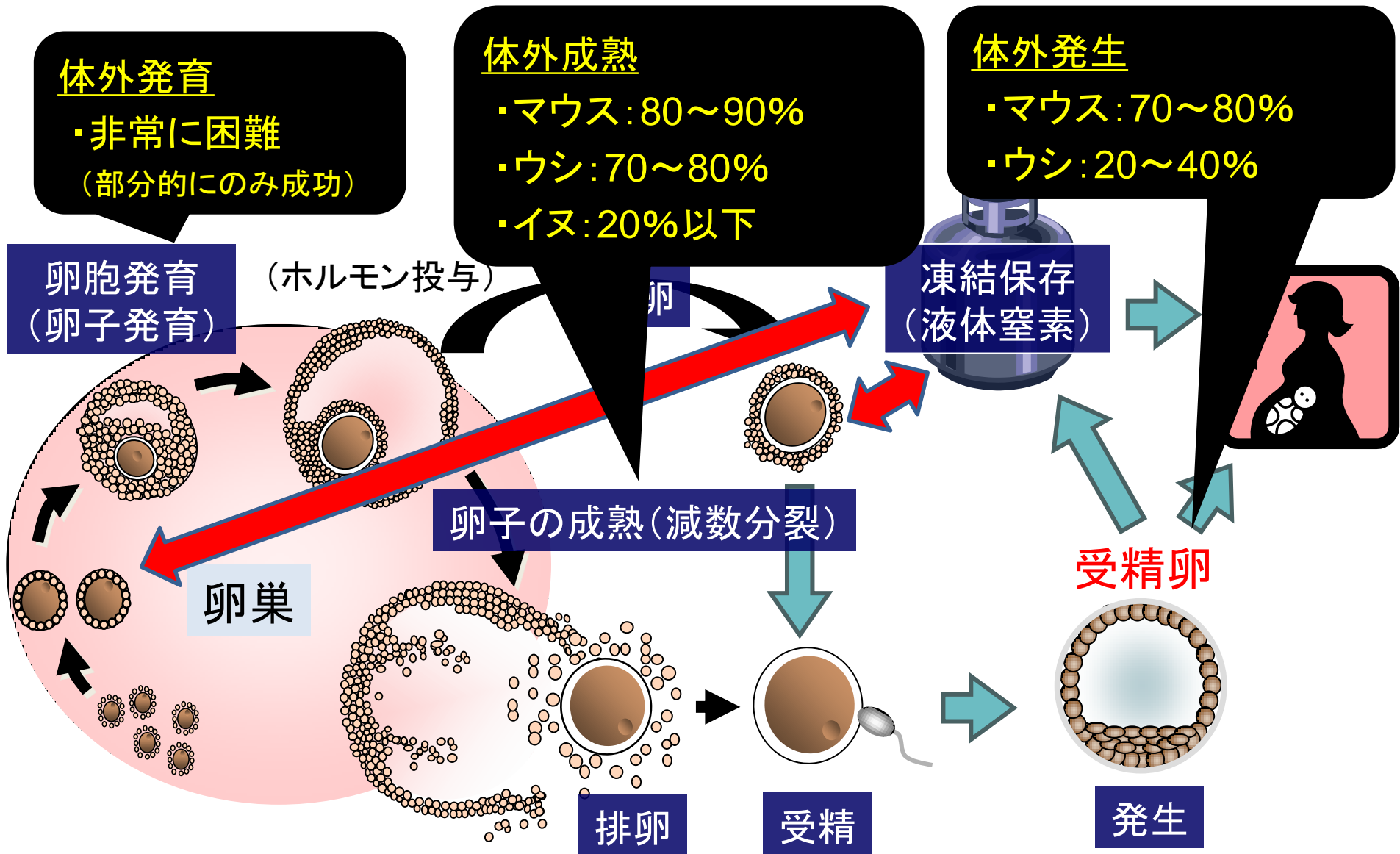
卵巢

排卵

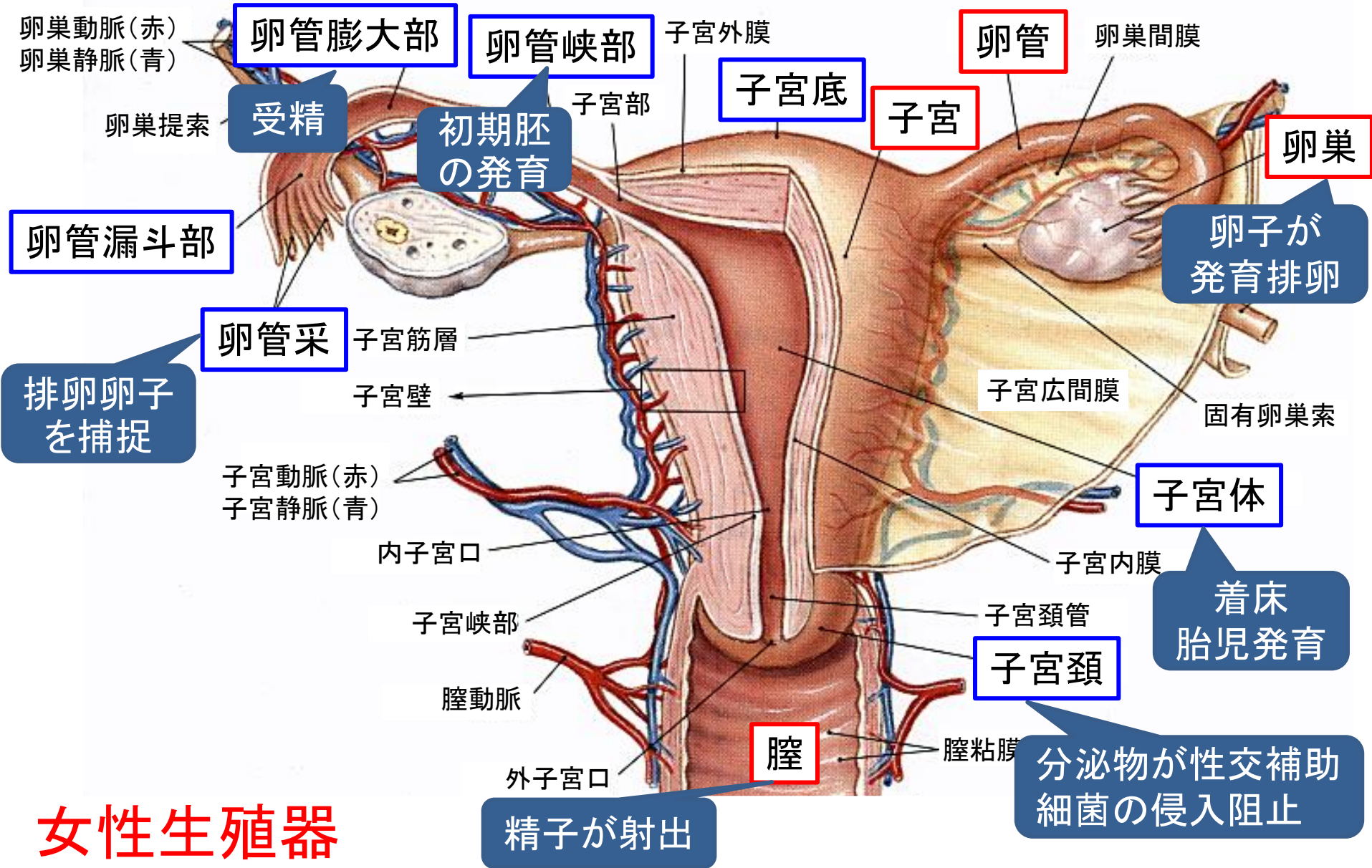
受精

受精卵

発生

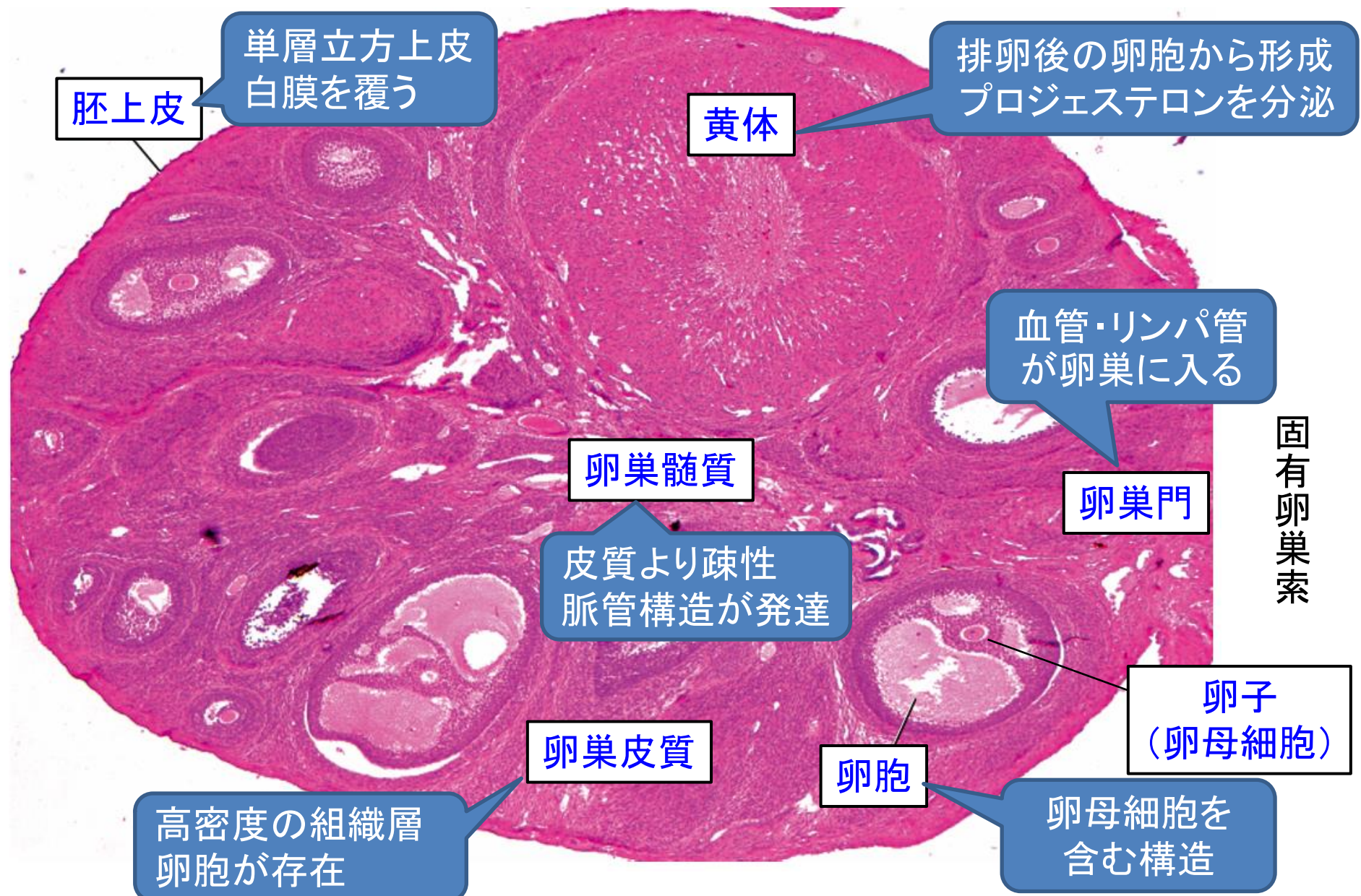


生殖(動物)を理解 ⇒ 新技術の開発



女性生殖器

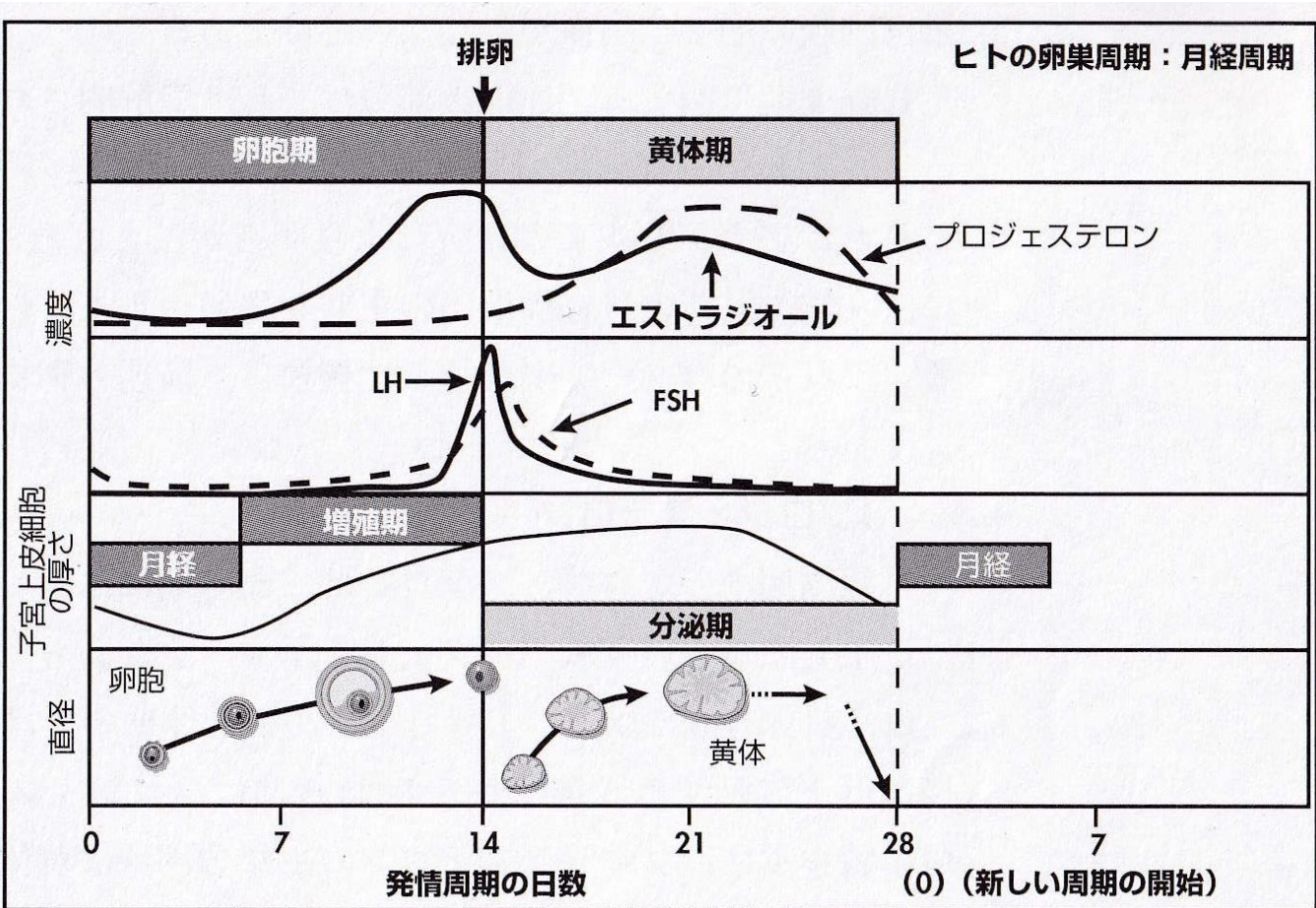
女性生殖器 卵巣: 2-3 × 1.5 cm, 左右1対の楕円形



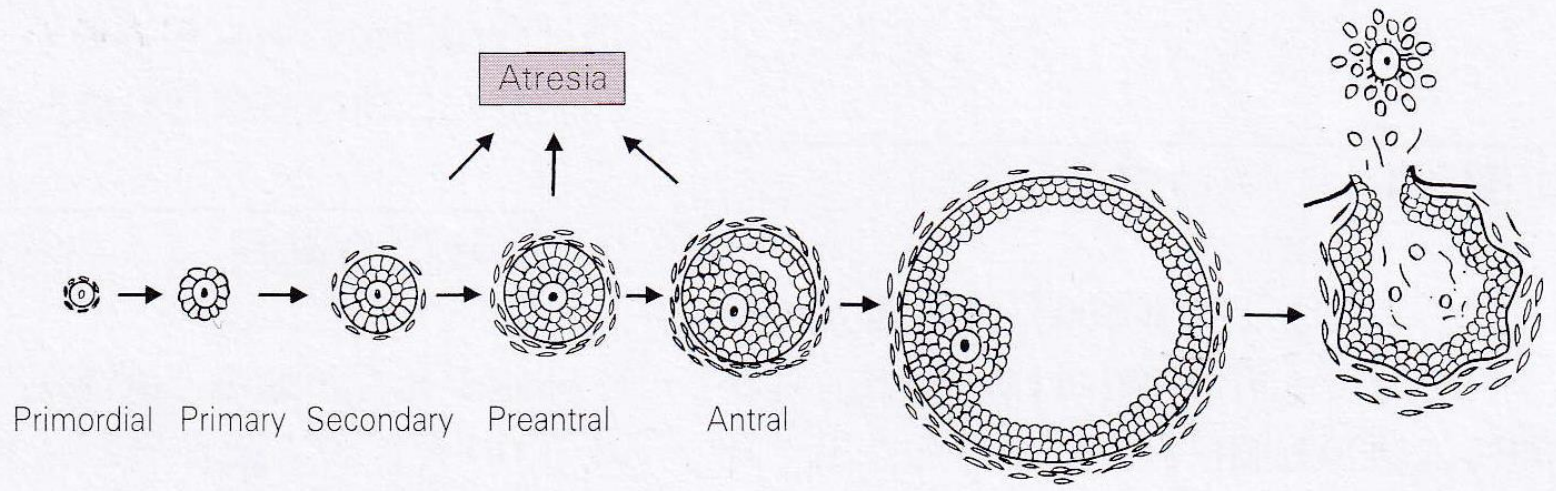
ハムスター卵巣の組織標本 (スキッコ 動物生殖生理学, 2011)

排卵 性成熟した♀にホルモンが作用

- 1) 卵胞発育 (FSH , Follicle Stimulating Hormone)
- 2) 発情 (エストロジェン)
- 3) 排卵 (成熟卵胞が破れて卵子を排出 ; LH , Lutenizing Hormone)
- 4) 黄体が形成 ⇒ 妊娠: 黄体 (黄体ホルモン = プロジェステロン) が維持
 ↳ 非妊娠: 黄体が退行, 次の卵胞が発育 (性周期を繰り返す)



血中ホルモンの変動
(スキットロ 動物生殖生理学, 2011).



Early follicular growth

Selection

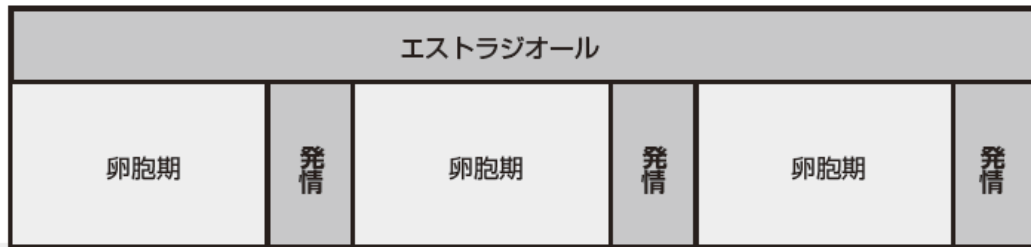
Ovulation

Gene Expression	Gn independent				Gn sensitive			Gn dependent		
卵	<i>c-kit</i>	GDF-9 <i>c-myc</i> BMPs	EGF/TGF- α <i>c-fms</i> GLUT-1	FAK FLT3 PDGF-R α	activin activin-R E-R		EGF-R IGF IL-1			
顆粒膜細胞	SCF	MIS <i>c-myc</i>	EGF/TGF- α M-CSF NGF-R	FSH-R E-R A-R	P450arom IGF-I, II activin, inhibin		bFGF VEGF IGFBP	P-R IL-1 TNF- α	PGS-2 tPA, MMP collagenase	
莖膜細胞		BMPs		LH-R E-R	P450scc P450 $_{17\alpha}$ 3 β -HSD	IGF-I activin, inhibin-R		P-R TNF- α	ADAMTS-1	

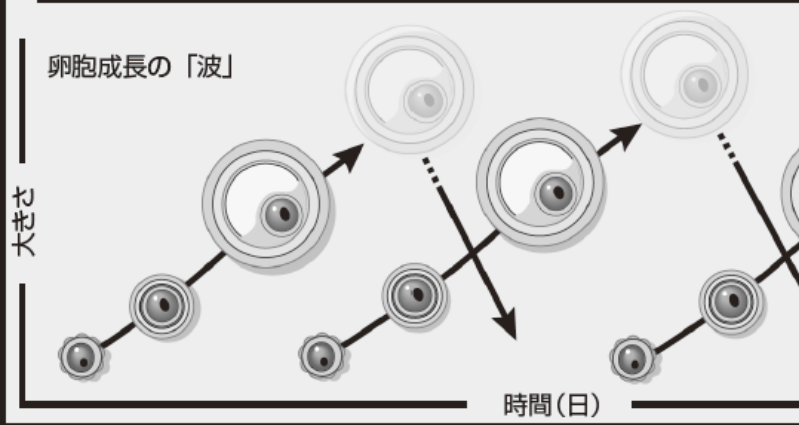
図2-2 ゴナドトロピン依存性・非依存性卵胞発育

ウサギ(交尾排卵)

交尾排卵動物の卵巢周期：交尾なし

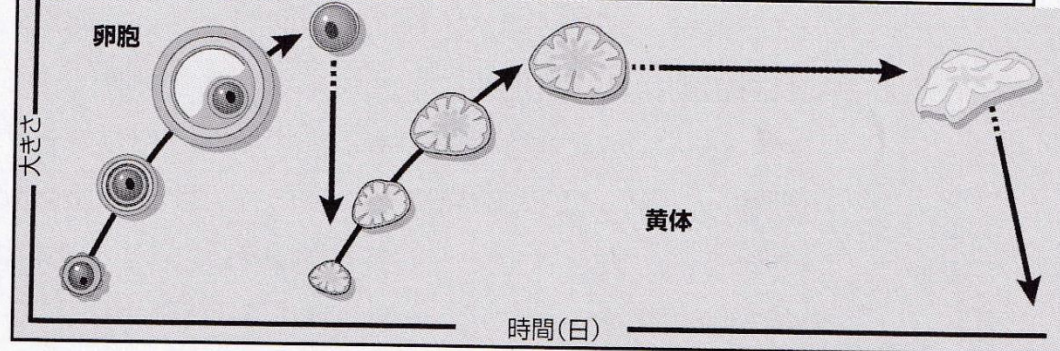
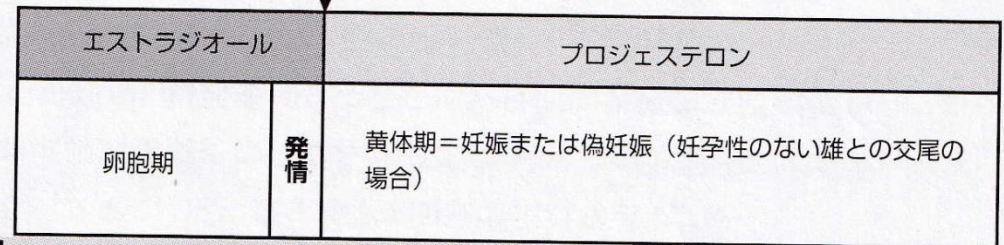


卵胞成長の「波」



交尾排卵動物の卵巢周期：交尾あり

交尾
↓
排卵



交尾排卵動物における卵巢周期の一般的特徴(スキッコ 動物生殖生理学, 2011).

性周期 動物種によって異なる(自然排卵, 黄体形成, 季節繁殖の有無など)

① **モルモット型** (最も基本的):

卵胞発育 ⇒ 発情 ⇒ 排卵 ⇒ 黄体形成・機能化 (ホルモン分泌)

受精・着床がないと黄体は退行, 次の卵胞発育が開始

② **マウス・ラット型**: 黄体はすぐに退行, 次の卵胞発育 (周期は4~5日と短い)

交尾刺激 (類似の刺激) で黄体が機能化, 一定期間の後に退行 (**偽妊娠**)

③ **ウサギ型**: 卵巣には常に成熟卵胞, 連続発情状態 ⇒ 排卵なし, 卵胞は退行・閉鎖

交尾刺激で排卵 ・ 黄体機能化 (受精・着床がないと偽妊娠)

④ **ネコ型**: 交尾刺激で排卵, 性周期に季節性がある

1季節に数回の卵胞発育・退行 ⇒ 次の繁殖季節まで卵胞発育なし

(一定した環境下では季節性はみられない)

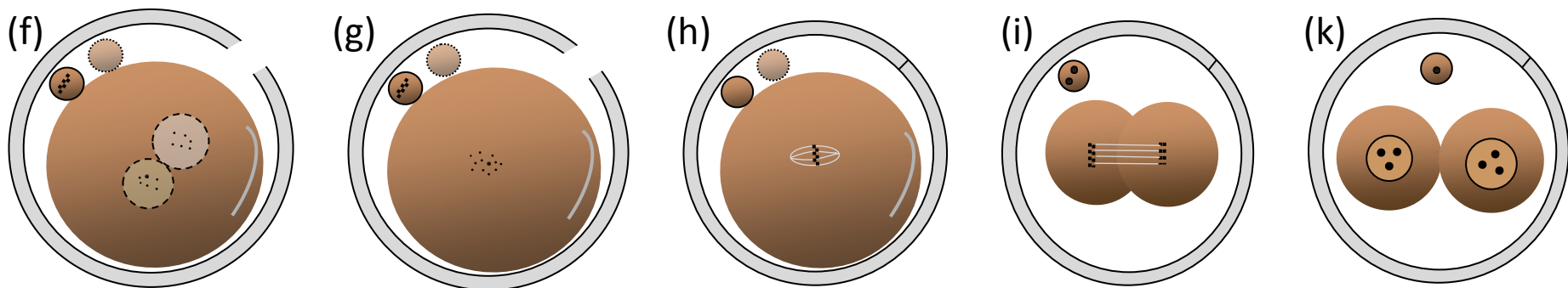
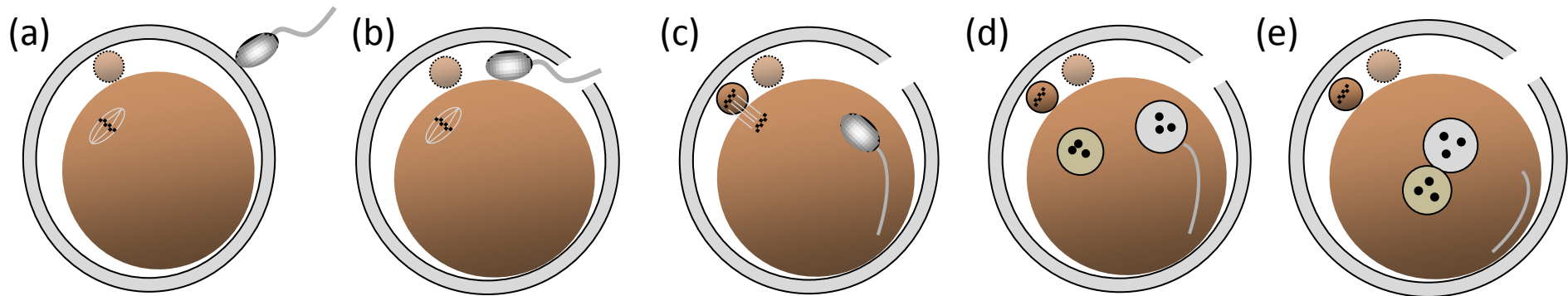
⑤ **イヌ型**: 季節性あり, 1季節で1回だけ発情, 自然排卵 ⇒ 黄体は機能化

(一般に春と秋, 一定した環境下では6~7ヶ月間隔=季節と無関係)

⑥ **ヒト型**: 基本的にはモルモット型と同じ (周期的に自然排卵, 黄体機能化)

月経が起こる (黄体の退行時に子宮内膜の変性剥離とともに出血)

受精



初期胚（受精卵）の発生

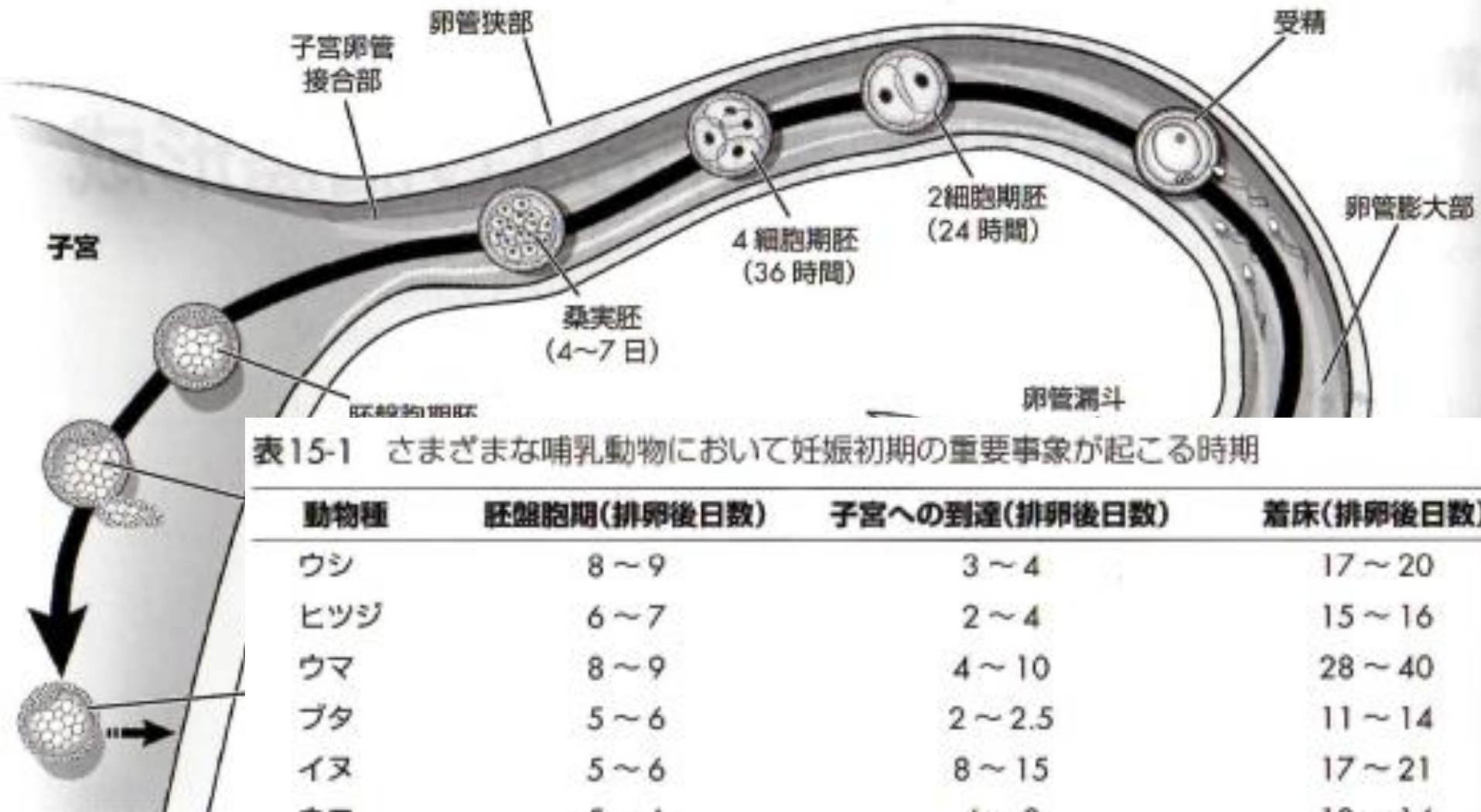


表15-1 さまざまな哺乳動物において妊娠初期の重要事象が起こる時期

動物種	胚盤胞期(排卵後日数)	子宮への到達(排卵後日数)	着床(排卵後日数)
ウシ	8～9	3～4	17～20
ヒツジ	6～7	2～4	15～16
ウマ	8～9	4～10	28～40
ブタ	5～6	2～2.5	11～14
イヌ	5～6	8～15	17～21
ネコ	5～6	4～8	13～14
げっ歯類	3～4	3～4	5～10
ヒト	4～5	4～5	6.5～26

ウシ生殖道内で起こる現象(スキッロ 動物生殖生理学, 2011).

動物の生殖と人為的な制御

- 不妊の心配経験や治療経験は増加傾向
- 生殖現象を十分に理解し、様々な症状に対応できる技術、成功率が高い技術を開発
- 倫理的問題に注意が必要