



大杉 美穂 教授
Miho Ohsugi

研究分野：発生細胞生物学

研究内容：受精、発生の過程には、脊椎動物の中でも哺乳類に特有の現象や制御機構が多く存在します。私たちの研究室では、「なぜ哺乳類でのみ違うのか」「違いを生み出す分子機構は何か」という疑問に細胞生物学的なアプローチで取り組み、染色体を正確に受け継ぎながら哺乳類の胚が発生するしくみの理解を目指しています。

1993年 東京大学理学部生物化学科卒業
1998年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了
1998年 東京大学医科学研究所教務補佐員
1998年 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構派遣研究員
2000年 東京大学医科学研究所助手(2007年に助教に改名)
2008年 東京大学医科学研究所准教授

2008年-2013年 科学技術振興機構さきがけ研究員(兼任)
2011年-2012年 文部科学省研究振興局学術助成課学術調査官(併任)
2013年 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻准教授
2017年 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻教授
2022年 日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員(兼任)
2024年 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻教授

哺乳類の受精卵形成過程に潜む失敗リスクと回避策

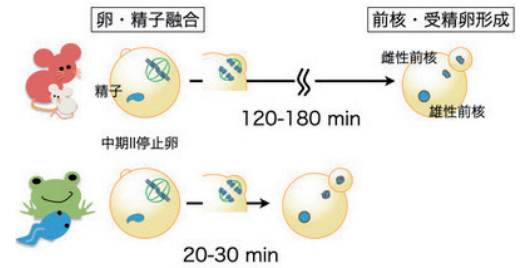
哺乳類の受精卵は数時間かけて作られる——その利点と欠点

卵と精子という特殊化した二種類の細胞が融合することで受精卵という全能性をもつ細胞ができ、次世代の個体発生が始まります(図1)。この過程は普遍的なものと言える一方で、一つ一つのステップがいつ、どこで、どのように進むのかといった解像度で捉えると驚くほどの多様性があります。脊椎動物の中でも、哺乳類に特有の受精、発生のしくみや制御機構があることがわかってきました。たとえば、多くの非哺乳類脊椎動物では卵と精子の融合から30分以内にそれぞれ由来の染色体を内包する雌性前核、雄性前核がつくられ受精卵ができますが、哺乳類の場合は前核ができるまで2-3時間かかります(図1)。この時間の違いは、どのようなしくみで生み出され、またどのような意義をもっているのでしょうか？

卵細胞に特殊な刺激を与えて精子の関与しない単為発生を開始した場合にも、前核形成までの時間は受精卵とほぼ同じです。したがって、時間の違いを生み出すしくみは卵細胞が持っていることになります。卵細胞の減数分裂は独特の進行制御を受けており、受精時にはまだ減数分裂を終えておらず、第二分裂の中期で停止しています。受精刺激や単為発生刺激を受けると停止が解けて減数第二分裂の後期が始まり、染色体が等分配されて卵細胞内に分配された一組の染色体が雌性前核になります(図1)。つまり、一般的に染色体を十分に分配させてから核膜で包むためには分裂後期開始から核形成開始までに数分~十数分のタイムラグが必要ですが、哺乳類の卵減数第二分裂は、このタイムラグが例外的に長い、と言えます。体細胞の分裂時に数分間のタイムラグをつくるシグナル伝達系が明らかになっていましたが、私たちの研究室では、このシグナル伝達系に哺乳類卵特有の「追加のシグナル」が入ることで、前核形成タイミングの遅延が起こることを見つけました。興味深いことに、この「追加のシグナル」は、長年の謎であった哺乳類のみ卵減数第二分裂を中期で停止させる分子機構の一部が異なっていることと関連していました。

さらに、哺乳類が前核形成まで長時間かけることは、精子核を雄性前核へと変換させるのに必要な時間を確保する、という重要性があることもわかりました。一方で、卵の染色体にとっては、染色体の分配が終わったあと1時間以上核膜で包まれることなく卵細胞質中に放っておかれることになり、その間に染色体が散在し雌性前核が多核となるリスク要因となっていることも見えてきました。しかし、そう簡単には多核とならないよう、哺乳類卵に特有の分配後の染色体を一塊にしておく分子機構があることもわかりました。本シンポジウムでは、マウスの受精過程を詳細に観察した細胞生物学的研究からわかってきた哺乳類に特有の受精卵形成過程を紹介しながら、それぞれがどのような利点やリスク、あるいはリスク回避につながっているのかについて紹介します。

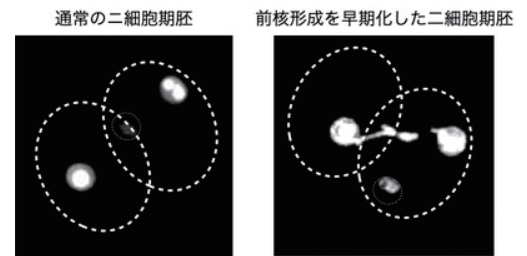
図1 哺乳類と両生類の受精過程



精子と融合した未受精卵は、減数第二分裂中期での細胞周期停止が解除されて姉妹染色单体が分配され、一方は雌性前核になり、他方は第二極体へと放出される。この間、精子核は発生能をもつ雄性前核へと再構成される。雌雄前核が形成されるまでに哺乳類は2~3時間かかる、という特徴をもつ。

図2 (左) 通常の受精卵由来の二細胞期胚

(右) 人為的に前核形成タイミングを早期化した受精卵由来の二細胞期胚



染色体が可視化されている。前核形成タイミングを早期化すると、第一卵割分裂で染色体分離異常を示す頻度が高くなる。太点線は割球を、細点線は第二極体を示す。