

課題番号 24

# 卵子における染色体分配異常の発生機序の解明と レスキュー法の探索

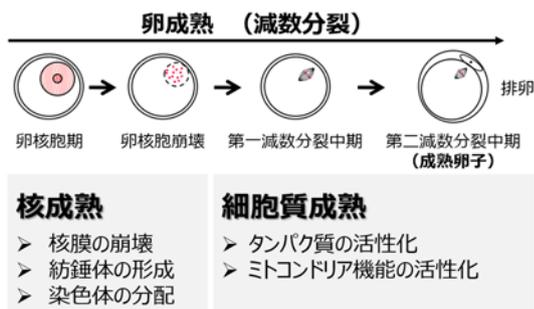
## [1] 組織

代表者：星野 由美  
(広島大学大学院統合生命科学研究科)  
対応者：田中 耕三  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 18 万円

## [2] 研究経過

不妊患者の増加が社会問題となる中、出生率を向上させるための対策が急務となっている。不妊の原因は複数報告されているが、卵子の染色体異常に起因する割合が7割を占めるとの報告がある。通常、卵子は減数分裂を経て受精可能な状態（第二減数分裂中期）まで成熟するが、加齢などの要因により、減数分裂が途中で停止し、受精できない事例が多く報告されている（図1、2）。本共同研究では、卵子の染色体分配や紡錘体形成に関わる因子に着目し、染色体と微小管の詳細なイメージングに基づき染色体分配異常の発生機



受精・発生能力の獲得には、核と細胞質の成熟と同期化が不可欠

図1. 卵成熟（減数分裂）にともなう細胞内変化

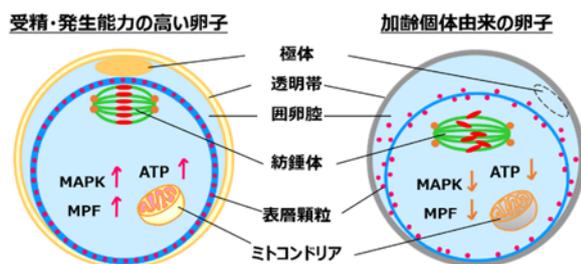


図2. 加齢にともなう細胞小器官の形態的变化

序を解明することを目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

卵子の減数分裂における染色体分配に寄与する新規因子を特定するため、研究代表者らによって絞り込まれた候補因子について、免疫組織学的解析やライブセルイメージングにより染色体分配異常との関連を解析している。卵子の染色体や微小管の正確なイメージングには適切な設備・環境と厳密な条件検討が必要となることから、加齢医学研究所の田中耕三教授と家村顕自助教の協力を得て、Celldiscoverer 7によるマウス卵子のタイムラプスイメージング画像の取得を進めている。また、候補因子の機能を明らかにするために、免疫組織学手法および生化学手法により解析を行っている。

本共同研究を始めるにあたり、2019年5月22日に田中耕三教授の研究室において研究打合せを実施し、その後はメールベースで進捗等を報告している。

## [3] 成果

### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、代表者によるこれまでの研究から候補因子として考えられるプロリン異性化酵素 (Pin1) に着目して、減数分裂への役割を解析した。その結果、Pin1欠損マウス由来の卵子では、高頻度に染色体分配異常が発生することを明らかにした。減数分裂特異的にPin1を阻害するため、卵子の体外培養過程でPin1を阻害したところ、加齢個体由来の卵子で頻出する現象に類似した第一減数分裂中期での停止（第一極体放出エラー）が高頻度で観察された。その原因を追究するために、免疫蛍光染色法により染色体と細胞骨格関連タンパク質の局在を経時的に解析したところ、極体放出に必要なアクチンキャップは細胞皮質で形成されるものの、第一減数分裂中期で形成された紡錘体が表層への移動中に回転することが引き金となり、極体放出エラー（染色体分配異常）を引き起こすことを確認した。また、Pin1は、成熟過程にある卵子の細胞質で発現し、分裂期では紡錘体周辺に局在化することから、その発現が減数分裂に関与しているものと考えられた。

また、Celldiscoverer 7によるタイムラプスイメージング解析については、分裂期にある染色体と微小管を可視化するためにマウス卵子を用いて各種条件検討を進めており、至適条件の設定を行っている。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

卵子の染色体異常は、受精や妊娠・出産に加え、生まれてくる児の健康に大きな影響をもたらすため、早期に検出もしくは回避できることが望ましい。染色体異常の発生機序を明らかにすることは、これまで未解明であった不妊原因の一端を解明することに繋がり、特に生殖医療による出生率の向上に貢献するものと期待される。

本共同研究の進展により、染色体異常のない健常卵子の分子的・形態的特徴を明らかにできれば、将来的には卵子の健常性診断に繋がる可能性がある。今後、生殖医療に携わる医師や胚培養士、関連研究者らとのネットワークを発展させ、実用化に向けた展開を図っていく。

#### [4] 成果資料

研究解析途中であり、該当する成果はない。