

# 目で見る生殖幹細胞

田中 実

基礎生物学研究所 生殖遺伝学研究室 准教授

## ヒトの卵巣には卵子を作りつづける幹細胞が存在するか？

1960年代以前には幹細胞という概念はなかったものの、ほ乳類では出生後も卵子を供給しつづける(卵新生を行う)生殖細胞が卵巣表層付近に存在するのではないかとわれていた。そして、その表層は生殖上皮(germinal epithelium)という特別な名称で呼ばれていた。実際この表層細胞は一般の上皮細胞と異なる特徴をもち、排卵周期などのさまざまな状況によってその細胞形態が大きく変化することが知られている<sup>1)2)</sup>。その後、卵巣形成時に生殖細胞は直ちに卵形成(卵胞)過程に入ることが組織学的に示されるようになり、しかも卵新生しうる生殖細胞が形態的にどうしても見出されなかったことから、卵新生を行う生殖細胞は成熟卵巣にはなく、すべての生殖細胞は出生までに卵胞へと分化すると考えられるようになった。それゆえ、卵巣表面の一般名称も生殖上皮から表層上皮(surface epithelium)に変わり、生殖細胞が存在するという意味を含む germinal という言葉はほ乳類では使われなくなったようである。

現在この卵形成の初期過程の解析も進み、多くのほ乳類の生殖細胞は減数分裂に先立ち、卵巣形成直後からシスト分裂という特徴ある体細胞分裂を行うことが知られている。この過程で生殖細胞は細胞間橋で細胞質の連絡をお互いに保ったまま同調的に分裂し、シストという生殖細胞の集合体を皮質領域において形成する。この生殖細胞シストを体細胞が取り囲んだ構造が、組織学的には索状構造(ovigerous cord)として認識される。しばらくするとこの生殖細胞シストは減数分裂に入り、いわゆる卵母細胞(卵子)となる。卵母細胞はディプロテン期に減数分裂を一時停止し、成熟排卵直前までこの状態に保たれる。このディプロテン期に支持細胞(顆粒膜細胞の前駆細胞)が一つひ

とつの卵母細胞を取り囲み、今まで細胞間橋でつながっていたシストから独立した原始卵胞が形成される<sup>3)4)</sup>。原始卵胞形成は出生前後に完了し、それ以降体細胞分裂を行う生殖細胞はほ乳類では見出されていない。

ところがこの卵巣形成時に作られる卵胞の数は一生の間に排卵・退縮する卵胞の数と合わないという報告もマウスにはあり、卵巣は出生後も卵新生が行われる、あるいは行う能力を維持しているのではないかと、さらには精子幹細胞にみられるような幹細胞としての典型的な特徴を備える幹細胞がみつかっていないだけではないか、という議論が常にあった<sup>5)</sup>。脊椎動物全体で考えてみても、圧倒的多数の卵を次々に産生する動物も多く存在し、このような動物では卵巣形成時の卵胞だけではとても数が間に合わない。そこでは幹細胞という細胞が卵巣にも存在していても良いことになる。

われわれの研究室では日本人になじみのある動物であるメダカを利用して、性分化や性転換の機構の分子細胞学的解明を試みてきた<sup>6)-8)</sup>。メダカは今や世界の基礎医学や生物学で認知されたモデル脊椎動物であり、ゲノムもすべて解明され、トランスジェニックメダカ、変異体メダカ、キメラメダカなどによる詳細な分子細胞学的的研究を行うことができる、日本が世界に誇る実験動物である(小学校では5年生で必ず学ぶ)。明治時代から続く日本での生物学的知見に立脚した研究がメダカを用いて進行しており、今では国際一流誌にも数多くの論文が掲載されるようになっている。メダカはマウスに次いでY染色体上の性決定遺伝子が実験的に証明された脊椎動物でもある<sup>9)10)</sup>。

われわれは一連の研究過程でSox9という遺伝子がメダカの卵巣と精巣の両方に発現することを見出していた。Sox9はほ乳類性決定遺伝子Sryが直接作用するエフェクター転写因子で、性分化