

令和8年1月13日

国立大学法人山梨大学
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

圧力が生殖寿命の延長に必要？ 卵子形成機構の解明、生殖補助医療の応用へ期待

【概要】

山梨大学大学院総合研究部生命環境学域の永松剛教授（生殖細胞発生研究室）らの研究グループは、生命の永続性を担う卵母細胞*1の制御機構としての圧縮圧力*2の作用メカニズムを明らかにしました。

哺乳類の卵母細胞は胎児期に減数分裂*3へと移行するため出生後は増えることはありません。限られた数の卵母細胞を原始卵胞という状態で保持しながら、一部を活性化することで卵子形成を維持しています。原始卵胞の静止期と活性化の制御機構は生殖寿命に直結する重要な問題ですが、未だ不明の点も多く残されています。これまでに研究グループは、この原始卵胞の静止期維持に圧縮圧力が作用することを世界に先駆けて報告していました（Nagamatsu G et., Al. *Sci Adv.* 2019）。本研究では、圧縮圧力の作用機序の解明を行い、圧縮圧力は周囲の顆粒膜細胞*4ではなく卵母細胞に直接作用し、卵母細胞における c-Kit *5 受容体の細胞内凝集体の形成を促進することで顆粒膜細胞からの SCF *6 のシグナルを阻害して静止期を維持していることを明らかにしました。独自開発の加圧ライブイメージングシステムを確立することで、卵母細胞に圧縮圧力が作用する様子を直接観察することにも成功しています。この成果は、生殖期間の制御の可能性を示しており、将来的な不妊治療への応用が期待できます。

本研究成果は令和8年1月12日（米国東部時間）に国際学術雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences」に掲載されました。なお、本研究は文部科学省科研費 JP23K18137、JP24H02040、JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ JPMJPR2286 の支援を受けました。

【背景】

哺乳類の卵母細胞は、始原生殖細胞が増殖の後に胎児卵巣で減数分裂へと移行することにより形成されるため、その後に数を増やすことはありません。出生前後に卵母細胞は周囲の顆粒膜細胞とともに原始卵胞を形成し、静止期の状態で維持されながらも一部が活性化することにより継続的に成熟卵子を産生しています。そのため、原始卵胞の静止期の維持および活性化のバランスの制御は雌の生殖期間を決定する重要な機構です（図1）。

生体の恒常性維持には、多くの組織で幹細胞システムが関与し、自己複製と分化の制御を通じて細胞の更新が行われていますが、卵子産生においては幹細胞システムではなく原始卵胞の静止期と活性化によって恒常性の維持を担っていると考えられます。そのため原始卵胞の理解を深めることは、卵巣機能不全や加齢卵子への再生医療応用、さらには卵子形成機構の解明や創薬スクリーニング系の構築など、学術的および産業的に大きな発展が期待されます。

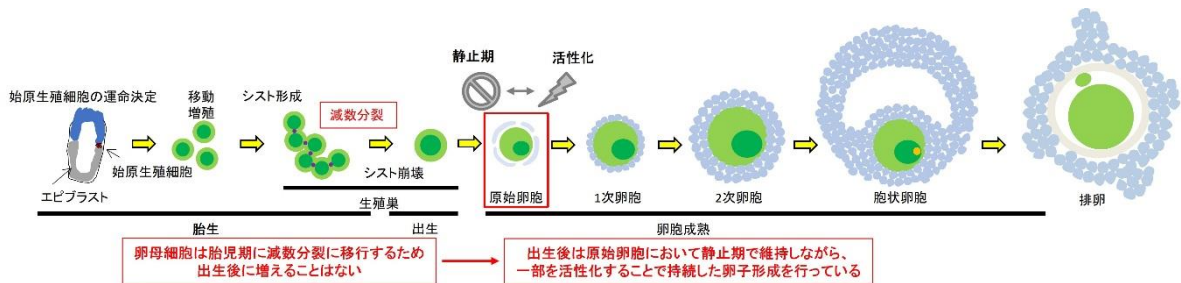


図1. 始原生殖細胞から成熟卵子への発生過程と原始卵胞

胎生初期のエピブラストから誘導された始原生殖細胞は卵母細胞へと分化しシスト(合胞体)⁷⁾を形成する。この際に卵母細胞は減数分裂へと移行するため、その後は数を増やすことはない。出生前後にシスト崩壊と共に周囲を顆粒膜細胞で覆われた卵胞を形成する。最も幼若な原始卵胞は静止期で維持され、一部を活性化することで卵胞成熟を再開し、継続して卵子を形成している。

【内容】

研究グループは、これまでに静止期の原始卵胞が存在する卵巣皮質の微小環境に着目した研究により、細胞間相互作用および細胞外基質により物理的な圧縮圧力が周囲に比べて強くかかっていると予測を立て、人為的に圧縮圧力を作用させることによって原始卵胞の静止期を制御できることを見出していました (Nagamatsu G et., *Al. Sci Adv.* 2019)。本研究においては、この圧縮圧力の作用機序の解明を行いました。原始卵胞の静止期維持には、転写因子 FOXO3^{*8)} の核内局在が支配的な役割を果たしていることが知られています。そこで、FOXO3 の核内局在を指標にして、まず、原始卵胞を構成する卵胞を顆粒膜細胞と卵母細胞へと解離し、それぞれに圧縮圧力を作用させる実験を行ったところ、圧縮圧力は周囲の顆粒膜細胞ではなく、卵母細胞に直接作用していることを明らかにしました。そして、独自開発の加圧ライブイメージングシステムを確立することで、この卵母細胞に圧縮圧力が作用する様子を直接観察することに成功しました (図2)。



図2. 独自に確立した加圧ライブイメージング(原著論文より改変)

(a) 構築したマイクロデバイスによる流路系とシリンジポンプで静水圧を制御する観察系。(b) 構築した観察系をステージトップ型のインキュベーターを装着させた共焦点顕微鏡において観察を行う。(c) SCFの添加により細胞質に局在したFOXO3が圧縮ストレスに応じて核内へと移行するという可逆性を見出した。

さらに、この独自の加圧ライブセルイメージングにより卵母細胞における FOXO3 の局在変化は可逆的であることも見出しています。

FOXO3 の核内局在は顆粒膜細胞からの SCF に卵母細胞の c-Kit 受容体が結合し、細胞内のシグナル伝達によりリン酸化が誘導されることで細胞質へと移行することが知られています。圧縮圧力は卵母細胞における c-Kit 受容体の細胞内凝集体の形成を促進し、顆粒膜細胞からの SCF のシグナルを阻害することで静止期を維持していることを明らかにしました (図 3)。

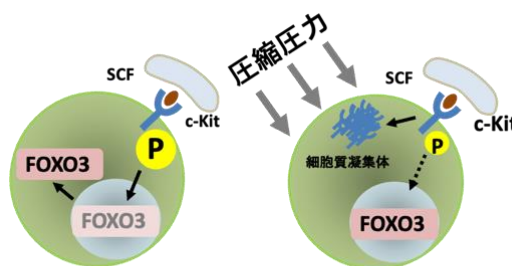


図3. 圧縮圧力が原始卵胞の静止期を維持する作用モデル
圧縮圧力は細胞表面上のc-Kitの細胞質での凝集体形成を促進し、リガンドであるSCFとの結合を抑制することでc-Kitのリン酸化を抑制し、その下流のFOXO3の核外移行を抑制している。

【成果・今後の課題】

本研究の成果で、原始卵胞の静止期の維持に関わる圧縮圧力が卵母細胞に直接作用することが明らかになりました。さらに、独自の加圧ライブイメージングにより、この制御機構は可逆的であることを見出しました。このことは、これまでに原始卵胞の静止期維持に支配的と考えられていた FOXO3 の核局在の下流に不可逆的な変換点があることを示唆するものであり、新たな応用展開への可能性を示しました。今後は圧縮圧力の操作による生体内での原始卵胞の活性化制御や、生体外での原始卵胞の維持といった将来的な生殖補助医療への応用へとつなげていきたいと考えています。

【用語解説】

1. 卵母細胞

卵子の元となる細胞であり、顆粒膜細胞とともに卵胞を形成し成熟卵子へと発生する。

2. 圧縮圧力

物質や空間を押し縮める方向に作用する圧力であり、組織や細胞に機械的刺激として作用する。

3. 減数分裂

染色体数を半分に減らす特殊な細胞分裂で、配偶子（精子・卵子）を形成するために必須の分裂様式。

4. 顆粒膜細胞

卵胞に存在し、卵母細胞を取り囲んでその成熟を直接支える体細胞。

5. c-Kit

卵母細胞に発現している細胞表面受容体。顆粒膜細胞からの SCF と結合し細胞内にシグナルを伝達し、FOXO3 のリン酸化とそれに伴う核外移行を誘導する。

6. SCF

顆粒膜細胞で発現しているシグナル伝達物質であり、膜型と分泌型が存在する。卵母細胞の c-Kit 受容体に結合する。

7. シスト（合胞体）

胎生期の卵巣において、複数の卵母細胞が不完全な細胞質分裂により細胞間橋で細胞質が連結した集合体。

8. FOXO3

原始卵胞内の卵母細胞の静止期維持に必須の転写因子、c-Kit 受容体からのシグナルによりリン酸化され核外移行することで転写機能を失う。

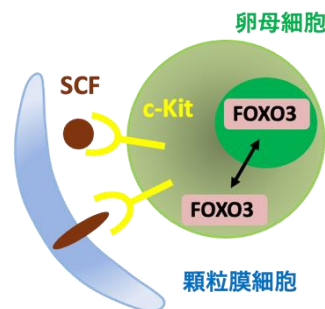


図4. 用語解説補足

【論文情報】

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences

論文名：The intrinsic impact of mechanical stress on the maintenance of oocyte dormancy

著者名：Go Nagamatsu*, Kenjiro Shirane, Yuzuru Kato, Hiroko Nakamura, Norio

Hamada, Kiyoko Kato, Hiroshi Kimura, Katsuhiko Hayashi* (*共責任著者)

DOI：10.1073/pnas.2526249123

【JST 事業についてのお問い合わせ先】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代 美保 (おきしろ みほ)

TEL: 03-3512-3524

E-mail: presto@jst.go.jp

【広報についての問い合わせ先】

山梨大学 総務企画部総務課 広報・渉外室

TEL: 055-220-8005, 8006

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404

E-mail: jstkoho@jst.go.jp