

卵子に到達する精子は脂質に制御されたエリートなのか？

山下 美鈴

生殖とは、受精という異なる配偶子同士の相互認識を経て次世代を生み出す過程である。受精はさまざまな動物種に普遍的な生殖・繁殖戦略であり、基本的な機構は進化過程を通じよく保存されている。しかし哺乳動物の受精メカニズムについては、生殖過程のほとんどが雌雄の体内で進行することから全解明に至っていないのが現状である。一方で、晩婚化による「社会的な不妊」の増加などから、不妊カップルに対する生殖補助技術の必要性が急速に臨床の現場に広がっており、現在では生まれてくる子供の27人に一人は体外受精の介在による¹⁾との報告がなされている。そして、最近の体外受精実施数の増加の陰で、受胎率の伸びが停滞しているという新たな問題も浮き彫りになっている。本稿では現行の生殖補助医療でスキップされる「生体内での受精機構」に焦点を当て、生殖器内における特に『脂質と受精』の関係について紹介したい。

通常、一回に射出される精子数は数百万から数千万と言われている。それに対し、体内で排卵される卵子数はマウスなど多産系の哺乳動物でも十数個である。これは一匹の精子から見れば果てしなく低い到達率を示し、非常に効率が悪いように見える。しかし受精の場に到達できる精子はわずかに数十匹に過ぎず、その精子たちは実に効率良く卵子と受精する「エリート精子」なのである。体外受精の場合、その数千倍もの数の精子が確実に受精には必要とされるのにも関わらずである。このことは精子形成だけでなく、雌の生殖器内の環境が精子の受精効率に大きな影響を与えることを示している。

では実際、雌性生殖器内環境の何が重要なのか。

精巣でつくられた精子は形態的には完成しているものの機能的には未熟であり、射出前に精巣上体を通ることによって成熟して運動可能になる。しかし、精巣上体の精子は運動能を抑制されている。射出後に雌の生殖器内で運動を開始し、受精能獲得と呼ばれる生理的变化を起こして初めて受精能を獲得する。精巣上体内の精子細胞膜にはコレステロールが多く含まれており、コレステロールが精子細胞膜から取り除かれることで精子受精能獲得が促進される。体外受精用培地に含まれる血清アルブミンは精子細胞膜のコレステロールと結合し、精子

からコレステロールを抜き取ることで受精能獲得を促す働きを持つ。一方で、精漿液には精子の受精能獲得を抑制する因子（受精能抑制因子）が存在する。精嚢分泌タンパク質SVS2は雌の生殖器内でガングリオシドの一つGM1と結合して人工授精の阻害因子として作用する。GM1は、細胞膜上で脂質ラフトを形成する酸性スフィンゴ糖脂質であり、精子において精子先体反応に必要なCa²⁺流入を誘導することから、SVS2はGM1を介して精子が卵子に到達する前の先体反応を抑制していると考えられる。さらに興味深いことに、雌性生殖器内液には精子を殺す作用があり、SVS2は精子を守る役割があることが、マウスを使った研究で報告された²⁾。最近では、雌生殖器内で精子活性化を誘導する因子として、リポカリン2 (Lcn2) が報告されている。リポカリンは感染症において微生物の鉄イオン代謝に関与する因子として知られ、このLcn2ノックアウトマウスの卵管では、コレステロールやGM1を含む細胞膜ラフトの再構成やコレステロール依存性の変化（例：GPIアンカー型タンパク質の遊離）が顕著に減少した。これはLcn2が細胞膜を構成する主要リン脂質の一つであるフォスファチジルエタノールアミンと直接結合し、細胞膜脂質構造を変化させPKA-キナーゼシグナリングなどを活性化、その結果精子の受精能獲得を促進するからと推測されている³⁾。

現在の生殖医療技術は、精巣から採取した運動性の弱い精子でも針で卵子内に入れてやることで受精自体は可能である。しかし、これら高度生殖医療は男女それぞれに多大な肉体的・金銭的な負担を強いる。雌性生殖器内の効率的な、より自然に近い環境による受精効率改善は今後の大きな課題である。そのために雌性生殖器内での精子活性化現象、特に上記のような細胞膜脂質の構成変化との関係性や作用機序を明らかにすることはこの問題を解くための大きな鍵となる。今後、リピドミクスや相互作用タンパク質探索が積極的に行われることが期待される。

- 1) 日本産婦人科学会: <http://www.jsog.or.jp/index.html>
- 2) Kawano, N. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 4145 (2014).
- 3) Watanabe, H. *et al.*: *Development*, **141**, 2157 (2014).