

〈3〉加齢に伴う卵子の品質管理とオートファジーの生理機能に関する研究

独立行政法人放射線医学総合研究所基盤技術センター

研究基盤技術部実験動物開発・管理課 塚本 智史

オートファジーはリソソームを分解の場とする細胞質成分の大規模な分解系である。オートファジーの主な役割は飢餓時などの栄養供給と細胞質代謝を亢進させることによる細胞質浄化とに大別される。全身の組織でオートファジーをノックアウトした *Atg5* ノックアウトマウスは出生直後の致死となるため、これまで出生以前のオートファジーの役割については知られていなかった。2008年に筆者らは、マウスの受精卵で活発に起こるオートファジーが着床までの胚発生に必須であることを明らかにした(Tsukamoto et al., *Science*, 2008)。今回の研究では受精前の卵子成熟過程のオートファジーの役割に注目した。一般的に低いレベルのオートファジー（恒常的なオートファジー）は、細胞質に蓄積された不要成分（タンパク質凝集体など）の除去を行うことで細胞質浄化に寄与する。受精前の卵子ではオートファジーの活性は低く保たれていることから、恒常的なオートファジーによって卵子の細胞質浄化（品質維持）が行われているという仮説の元に実験を進めた。まず、排卵直後のオートファジー欠損卵をユビキチン抗体で染色すると、細胞質にタンパク質凝集体が蓄積していることが分かった。ユビキチン陽性の凝集体は、凝集体形成に関与する *p62(SQSTM1)* タンパク質と共局在することも分かった。電子顕微鏡を用いてオートファジー欠損卵の超微細構造の観察を行った結果、オートファジー欠損卵では、同じ週齢の正常卵と比較して脂肪滴も多く蓄積していることが明らかとなった。実際に、脂肪滴を特異的に染色する蛍光色素 *BODIPY* を用いれば、形態的には差がないオートファジー欠損卵と正常卵を区別できることが分かった。興味深いことに、タンパク質凝集体や脂肪滴は、加齢と共に増加することも明らかとなった。以上の結果は、恒常的なオートファジーによって卵子の細胞質浄化（品質維持）が行われているという仮説を支持するものである。

参考文献

1. 塚本智史. 胚発生におけるオートファジーの役割. 臨床検査, 53: 1597-1601, 2009.