

〈7〉老化卵子におけるリソソームの役割

高橋 祐司

国立成育医療センター周産期診療部不妊診療科

卵子機能の加齢変化は、染色体の不分離やミトコンドリア機能の低下などが知られてきたが、これら以外の変化については未だ十分な知見が得られていない。そこで、本研究では老廃物除去システムであるオートファジーに着目し、卵子におけるオートファジーの重要性とオートファジーの作動に必須となるリソソームの役割について検証するとともに、機能の加齢変化について検討を行った。卵子にはオートファジーおよびリソソームのマーカー分子（Beclin-1、LC3、Lamp-1など）が発現しており、オートファジーによる老廃物除去が十分に機能する可能性が示唆された。そこで、老廃物を取り込んだ小胞であるオートファゴソームの形成に着目し、胚発生における形成を確認したところ、4細胞期には非常に小さい小胞が観察され、胚盤胞期に向けて小胞が大きく成長するとともに多数形成されることが明らかとなった。そこで、胚盤胞期におけるオートファゴソーム形成の加齢変化について検討したところ、若齢個体より得た胚盤胞と比較して、老齢個体より得た胚盤胞ではオートファゴソームの過形成が観察された。オートファゴソームに取り込まれた老廃物を最終的に分解するには機能的なリソソームが必須であるが、老化によりリソソームの機能が低下し、オートファゴソームの過形成を誘導したものと予測される。そこで、老化卵子におけるリソソームの機能を検証するため、リソソームの機能低下の指標として卵子細胞質内における自家蛍光物質の蓄積を確認したところ、老化卵子において明らかに強く蛍光物質が確認された。さらに、リソソーム阻害剤が胚発生能に及ぼす影響を検討したところ、胚発生は濃度依存的に抑制されることが明らかとなった。以上の結果から、卵子の発生にとってリソソームの機能は非常に重要な役割を果たしており、加齢による機能低下が胚発生能の低下を招く可能性が示された。

参考文献

1. 高橋祐司ほか. 生殖における酸化ストレスの生理的役割と不妊症疾患. 実験医学、26：586-590、2008.