

特集：卵子学会の歩み

日本哺乳動物卵子学会の発足史

On the foundation of Japanese Society for Mammalian Ova Research

菅原 七郎

Shichiro Sugawara

元東北大学農学部 教授 〒980-8572 仙台市

*Former Professor of Faculty of Agriculture, Tohoku University,
468-1 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8572, Japan*

はじめに

卵子学会誌の編集委員長様より来年度から学会誌をリニューアルして発刊するにあたり、卵子学会の歩みについて特集することになったので何か書いてくださいとの御依頼を受けた。思えば学会の発足から約60年にもなろうとしており、社会情勢、ニーズの多様化、関連学会との関係など新しい発展のためには新たな枠組の礎での学会運営の必要性が生じたことは容易に推察できる。本学会の発足の経緯や当初のことを知る生き残りの1人として当時は振り返り、少しでも意に止めていただくことがあれば幸いである。本稿では日本での哺乳動物卵子研究の始まりとその発展を、欧米での研究史との比較でどう展開したのかについて考えてみたい。

生命の継代での雌雄の役割

人類が生命の誕生から子孫に継代される過程における雌雄(男, 女)の役割やその雌雄差を明確に認識したのはどの時代からだったのだろうか。想像するに、1,600万年前人類が地球上に生まれて現代人の祖先に至るまでの1,500万年間における進化の過程から考えると、約10万年前に雄と雌の役割について、初めて疑問符をもったのではなかったかと思われる。その根拠は人類と生活をともにした最初の家畜：イヌを飼い馴らした時期が今から約35,000年前であったことがソマリヤの遺跡から発見されたことである。この時代には、新人と呼ばれるクロマニヨン人(1868, フランス)の前の先祖であるネアンデルタール人(1856, ドイツ)の時である。これは人類が野生動物を家畜化する過程でイヌの出産、成長など、さらにヒトとの類似や違いなどを体験することで雄と雌の性差、その特性、機能などの差について、それらは何であろうかとの初歩的疑問を持ち始めていた特定の

個人や先人たちがすでに存在していたことを示している。しかし、生命誕生についての論議はアリストテレス(紀元前384年)の提唱に始まる古代ギリシャ時代からルネサンス(14～16世紀初頭)までのあいだ、延々とその疑問は解けずにいたことは史実が物語っている。

卵子の用語は？

1651年、W.Harvey(1578～1657)が生物の発生研究の集大成として著した動物発生論議のなかで、全ての生物は卵子(exovoomnia)から生まれると説いたことから始まったといえよう。これはアリストテレスからハーヴィーに至る鳥類などの卵生動物の研究、観察記録やそれまでに集積した成果から自然と生まれたものであったことは疑いない。ハーヴィーの発生の概念は、精子の発見(1679)、卵子の発見(1828)後もこれら配偶子の真の役割が解き明かされる20世紀初めまでの2世紀以上に渡って発生学者の考え方の基本になっていたことは驚意としかいいようがない。

卵子研究の歩み

動物の発生学は20世紀初頭まで鳥類での研究が主体であり、哺乳類の発生研究は卵子の発見後も顕微鏡が広く使用されだすまで遅々として進まなかった。Graff(1641-1672)は、生命の源は卵巣中にあるとの認識から、ウサギの卵巣中の卵胞に注目して卵胞発育を詳細に調べ、ついに胞状(成熟)卵胞をつきとめ1692年その成果を報告している。当時、顕微鏡が発見される1～2年前であり、肉眼による研究であった。これから143年後(1829)の卵胞内卵子の発見とその後の卵子研究のバイブル的存在になったことは疑いない。哺乳動物卵子研究の始まりと先駆的展開の大筋を表1に示した。表から明らかごとく、グラフの報告から約1世紀後に初めて卵割期の初期発生胚がウサギで発見され、1824年までに胚盤胞がイヌ、ウサギで報告されて、ついに1829年、卵胞内卵子の発見に至った。そして、20世紀初頭には卵子の受精能、卵巣内卵子数、成熟卵子などについて研究が行わ

(受付 2019年1月21日 / 受理 2019年2月11日)

別刷請求先：〒981-0943 宮城県仙台市青葉区国見3-5-15

表1 哺乳動物卵子の主要研究

	種	年	
卵胞発育 (グラーフ卵胞)	ウサギ	1672	Graff, R.
卵子			
子宮内受精卵子 (卵割期)	ウサギ	1797	Cruikshank, W.C.
胚盤胞	イヌ, ウサギ	1824	Prevost, P. et al., Dumas, J.B.A. et al.
卵子の発見 (卵胞内)	イヌ, ヒト	1829	Von Baer, K.E.
卵子の受精能	マウス	1903	Sobotta, J.
卵子の成熟, 受精能	ウサギ, イヌ, ラットなど	1907	Lamos, M. & Doorme, J.
卵子の成熟, 受精能	ラット	1911	Sobotta, J.
卵子の大きさ	フクロネコ	1911	Hill, J.P.
卵子の大きさ	ヒトなど多くの哺乳類	1929	Hartman, C.G.
卵母細胞数	ラット	1920	Arai, H.
	イヌ	1928	Schatterer, C.G.
	ヒト	1928	Simikins, C.S.
	ウシ, ヒツジ	1933	Cole, H.H.
卵胞と卵子の発育	ウサギ	1936	Pincus, G.
成熟分裂と染色体	ラット, ウサギ	1940	Makino, S. et al.
成熟分裂と染色体	ヒト	1944	Hamilton, W.J.
発生 (卵割, 初期発生)	哺乳類	1889	Hubrecht, A.A.N.
	オポサム	1916	Hartman, C.G.
	ブタ	1929	Heuser, C.H. & Streeter, G.L.
	イタチ	1934	Hamilton, W.J.
体外受精 (IVF)			
卵胞卵と精巢上体精子	ウサギ	1898	Shenk, S.I.
卵胞卵と射出精子	ウサギ	1930, '36	Pincus, G.
排卵卵子と射出精子	ウサギ	1930	Yamane, J.
卵胞卵と射出精子	ヒト	1944	Rosk, J. & Menken, M.F.
排卵卵子と受精能獲得精子	ウサギ	1959	Chang, M.C.
成熟卵子と射出精子	ヒト	1978	Steptoe & Edwards, R.G.
受精卵子の移植	ウサギ	1890	Heapte, W.
	ヒツジ, ヤギ	1936	Warwick, B.C. et al.
	ウシ	1951	Wallet, et al.
実験発生学			
割球の発生能	ラット	1942	Nicholas, et al.
	ウサギ	1956	Seidel, G.E.F.
	ウシ, ヒツジ	1982	Willadsen, S.M.
体外成熟培養 (IVM)	ヒト, マウス, ウシ, ヒツジ, サル	1965	Edwards, R.G.
IVMFC	ウシ	1970	Seenan, J.
体外発生培養 (IVC)	マウス (2細胞期)	1957	Whitten
	ウシ	1952	Brock, M. & Rowson, L.E.A.
クローン体細胞	マウス	1978	Modelenski, J.A.
	マウス	1983	McGrath, J. & Solter, J.
クローン割球	ウシ	1983	Prather, W.K.
保存			
非凍結10℃	ウサギ	1948	Chang, M.C.
凍結	マウス, ウシ	1972, '73	Whittingham, W.G. et al.
ガラス化	マウス	1985	Rally, W.F. & Fahy, G.M.
性判定			
性染色質	ウサギ	1968	Gardner, R.I & Edward, R.G.
Yプローブ	ウシ	1987	Leonards, M. et al.

れた。1910～1930年代には、各動物種での初期発生の研究が行われ発生速度などが明らかにされた。1935～1959年代では、卵子のIVF、培養、成熟分裂受精卵子の移植などに関する研究報告がみられるようになっていく。特に1940年代初頭から第二次世界大戦後における卵子研究は急激に

加速された。その背景には、畜産の分野では大戦中に失われた多くの家畜種や頭数の回復が大きな課題であったこと、大戦後の人口増加と食料不足、さらに人口調整の課題ができたことであった。1940年代初頭からの、牛でPMSGによる過多排卵法に始まるFSH、LHとPGF2αの組み合わせ処

表2 ヒト卵子の先駆的研究

1929	卵子の大きさ, 多種との比較	Hartman, C.G.
1930	卵管内卵子と黄体	Allen, P. et al.
1944	成熟分裂と受精	Hamilton, N.J.
1960	電顕	Walterwing, H. et al.
1965	IVM	Edwards, R.G. et al.
1969	IVC	Edwards, R.G. et al.
1978	IVF	Steptoe & Edwards, R.G.
1986	性判定 (FISH)	West, H.
1990	性判定 (Yプローブ)	Handyshade, A.H. et al.
1986	凍結保存	Chen, C.
1988	IVMF	Nag, Z.P. et al.
1988	ICSI	Gardner, D.
1991	顕微授精	井上正人ら
1992	遺伝子治療	Sehmeetghen
1994	IVC (胚盤胞)	Toth, T. et al.
1999	IVMFC	Gardner, D. et al.
1985	GTH (hMG, hCG)	Simonetti, S. et al.

理による安定した卵子の生産, 採取法が確立され, 1972年には受精卵子移植法が北米大陸で実用化されるに至った。1950～2000年までには, 卵子研究はほかの科学技術や培養液および操作法の工夫改善とあいまって, 凍結保存(1972), ガラス化保存(1985)などにも成功した。21世紀に至り, 2010年までに遺伝子操作(組み換え, ゲノム編集)の発展により, 卵子や胚操作による発生工学的手法が体系化され多くの家畜の改良増殖, 実験動物の作出, 希少動物の増殖, さらに絶滅種の復元などの技術として応用されるまでに至っている。一方, ヒト卵子は1929年Hartmanによって記載されたのが最初である(表2)。他の哺乳類卵子の大きさとの比較で報告されたものであり, 1930年には卵管内卵子が発見されている。成熟分裂(1965)や受精, 組織学的観察なども他の哺乳類との比較でほぼ同時代に研究が行われている。ヒトの体外受精の研究は, 1969年Edwardsらによって試みられ, 1978年Steptoe & Edwardsの成功例が報告されて以来, 現在ではヒト卵子の研究は家畜や実験動物よりも多く研究されるに至っている(表2)。

本邦での研究史

1930年, 山根先生ら(当時北海道大学農学部)は, ウサギで排卵直後の卵子に精液を加えると, 卵胞細胞が急速に卵子から分離することを突き止め, ヒアルロニダーゼ発見への道を開いたのが最初である。その後, 1944年牧野先生(北海道大学理学部)の成熟分裂の研究が行われている。1949年, Polgeらによるウシ精子の凍結保存の成功を機に, 1950～1960年代は, 日本では人工授精普及に伴う精液の研究が中心であった。1953年(昭和28年)黒崎, 佐久間両先生(当時東北大学農学部)はウサギで受精卵子の移植に成功し, 1954年にはペニシリンの受精卵子への添加は無害であること, さらに1955年には佐久間らは0～25℃で数日間

保存した卵子の移植に成功したことを報告している。家畜での卵子研究は, 1949年Hammondが人工妊娠法(受精卵子の移植)を, これからはウシの増殖技術とすべきであると提唱したのを切っ掛けに先進各国で研究が始まった。1954年, 西川義正先生(当時畜産試験場)は“畜産の研究”誌に受精卵子移植法(総説)を発表されて, 本法を将来的に家畜に利用するために研究すべきであると指摘されている。当時, 畜産試験場では, 堀江, 杉江, 相馬の各先生が中心になって研究に着手されている。そして, 1959年(昭和34年)堀江らがヤギ受精卵子移植の成功, 同年に石橋, 加藤両先生(当時千葉大学園芸学部)や石田先生(当時東北大学農学部)らは, それぞれラットの卵子形成とウシ, ブタ, ラット, ハムスター, モルモット, ウサギの卵胞内卵子の組織化学的特性を比較研究した成果を発表している。1960年(昭和35年), 杉江らはウシ卵子の移植に成功し, 1964年には非外科的移植を行っている。1961年, 私はカーテシアンダイバー法を用い, ラット卵子の呼吸能を測定して発表した。1962年以降, 卵子の研究者が多くなり, 研究幅も大きく広がりを見せるに至った。

日本卵子学会の幕開け

上述のごとく, 1960年代初めまでは家畜繁殖の分野は精液を中心にした雄に関する研究一色で占められていたといつてよく, 雌に関する研究は少なく, 特に卵子の研究は2～3を数えるのみであった。私事であるが, 小生は佐久間先生の御指導下でウサギ過排卵法についての卒論を書いた。大学院は梅津元昌先生(家畜生理学)の御指導下で卵子の代謝について研究を始めた。日頃, 石田先生とは雑談や, いろいろ研究についても論議することが多かった。そして, 博士課程2年の時に卵子を取り扱っている上記の人達で, 意見交換をする場があるといいねということになり, まず, 佐久間先生に御相談して, 次の畜産学会の時, 関係各位で相談することになった。1959年(昭和34年)4月初め, 学会の折に佐久間, 石田, 菅原(東北大農), 杉江, 相馬(畜産試験場), 加藤, 石橋(千葉大)の7人で準備会を開き, いろいろ意見交換を行った。それではまず, 来年度(昭和35年), 学会の折に卵子について何でも良いから, みんなで話し合いを始めましょうと決まった。1960年(昭和35年)4月の学会で, どう始めますかということになり, 相談の結果, 今年度中にできるだけ早期に始めましょうとなった。大槻先生(当時畜産試験場室長)の御努力で, 同年5月9日青山の獣医師会館で上記7名に大槻, 大沼の両先生参加の計9名で第1回目の会が開かれた。

その際, 会を卵子談話会と名付け, 今後の活動方針などが話し合われた。こうして日本の卵子研究の夜明けを迎えた。以後の会の発展経緯は, 大槻, 佐久間両先生の20年, 30周年記念に詳しく述べられているので御参考にさせていただければ幸いである。