

胎盤を作る細胞を破壊した受精卵からウシ誕生

～新しいウシ改良増殖技術への貢献に期待～

ポイント

- ・哺乳類特異的臓器・胎盤の基となる細胞を破壊しても、再生され、正常に個体が発生することを確認。
- ・哺乳類受精卵に潜在している分化能力の一端を解明。
- ・栄養外胚葉の細胞を遺伝子検査に使うことで個体を生産できる、新しいウシ改良増殖技術の開発に期待。

概要

北海道大学大学院農学研究院の川原 学准教授らの研究グループは、同大学院獣医学研究院の永野昌志准教授(現・北里大学獣医学部教授)及び北方生物圏フィールド科学センターの河合正人准教授らと共同で、哺乳類特異的臓器である胎盤の基となる栄養外胚葉^{*1}を破壊したウシ受精卵で、残りの細胞塊から栄養外胚葉が再生され正常に個体が発生することを哺乳類において初めて証明しました。

本研究では、内部細胞塊^{*2}と栄養外胚葉という二種類の細胞運命が決定済みである胚盤胞期^{*3}の受精卵をマウスとウシで用意し、外側に位置する栄養外胚葉を人為的に取り除いた単離内部細胞塊の発生能力について調べました。両種とも、単離内部細胞塊を体外培養することで栄養外胚葉「様」の細胞が再生されることがわかりました。この栄養外胚葉「様」の細胞群が実際に胎盤を作る能力を獲得し個体発生をサポートできるのかを検証するために、仮親の子宮に移植して妊娠満期までの発生能力について調べました。マウスでは個体発生を完遂できたものは観察されませんでした。ウシでは妊娠満期まで発生することが明らかになりました。産まれてきた子ウシと共に排出される胎盤を調べたところ、通常の受精卵に由来する胎盤と同等の形態を保持していることがわかりました。

以上より、ウシの胚盤胞期の受精卵における内部細胞塊では、完全な胎盤を形成する能力を保持した栄養外胚葉を再生し個体発生できることが示され、哺乳類受精卵がもつ細胞分化の潜在能力の一端が明らかになるとともに、受精卵の分化能維持における種多様性が示されました。本研究結果から、ウシ受精卵の栄養外胚葉を遺伝子検査によって能力判定したうえで個体生産できる可能性が示され、新しいウシ改良増殖技術の開発に寄与するものと期待されます。

なお、本研究結果は、2019年11月8日(金)公開のJournal of Biological Chemistry誌のオンライン版に先行公開されました。

【背景】

受精卵は、受精直後の一つの細胞が分裂を繰り返して複数の細胞群となり、発生の進行に伴い各々の細胞が生存に必須な組織に分化して多様な組織が形成され、最終的に個体を成すようになります。哺乳類受精卵では、胚盤胞期と呼ばれる時期に初めて分化が明確になり、将来胎盤を形成する栄養外胚葉と胎子本体を形成する内部細胞塊の二種に大まかに分かれます（図 1）。この細胞分化には、細胞の位置情報が深く関与しており、外側の細胞が栄養外胚葉に、内側の細胞が内部細胞塊を作りますが詳しい制御機構については明らかになっていません。さらに、哺乳類種間における分化制御機構の違いについても詳しくはわかっていません。

【研究手法】

マウスとウシの二種の哺乳類において、内側の内部細胞塊と外側の栄養外胚葉からなる胚盤胞期の受精卵を用意し、界面活性剤処理を施すことで栄養外胚葉部分のみを選択的に破壊しました（図 2）。栄養外胚葉を取り除いた単離内部細胞塊を、さらに 24 時間体外培養に供すると外側に栄養外胚葉形成の目安となるマーカータンパク質 CDX2 を発現する細胞群が出現し、栄養外胚葉様の細胞群を形成することがわかりました。これらの胚をマウス及びウシの子宮に胚移植したところ、マウスでは個体まで発生することはありませんでしたが、ウシでは本学研究農場において妊娠 282 日に自然分娩により正常な個体が誕生しました（図 3）。子ウシが生まれた後に排出される胎盤を調べたところ、通常の受精卵に由来する胎盤と同等の形態を示しました。誕生したウシは、その後の生存性や成長を調べるために、現在は本学の静内研究牧場内で飼育管理されています。

【研究成果】

本研究により、ウシ受精卵の胚盤胞期において胎盤形成の基礎となる栄養外胚葉を完全に取り除いても、残った内部細胞塊から栄養外胚葉を再生し、個体まで発生することが示され、哺乳類受精卵の驚異的な発生能力の一端が明らかになりました。また、ウシもマウスも胚盤胞期の受精卵における内部細胞塊は栄養外胚葉様の細胞を再生する能力を共に維持しているものの、ウシではより完全な栄養外胚葉が再生されるという事実から、同じ哺乳類であっても、ウシとマウスでは受精卵における分化制御の仕組みに違いがあることが明確になりました。なお、本研究は、本学が保有する充実した畜産学研究設備と優秀な技術職員のサポートによって成し得たものです。

【今後への期待】

分子生物学分野の発展により、ゲノム情報を用いたウシ個体の遺伝的能力判定が普及しています。さらに近年では、ウシ個体ではなく、ウシ受精卵の段階でゲノム情報を取得することで、妊娠分娩を待たずに個体の遺伝的能力を判定する、受精卵段階での遺伝的能力評価方法の確立が模索されています。これまでは、ウシ胚栄養外胚葉の「一部」を採取して、そこから DNA を抽出し解析可能なレベルまで増幅することでゲノム情報を得る方法が一般に試されてきましたが、DNA の増幅には必ず一定のエラーを伴うことがわかっているので正確性に問題がありました。本研究により、完全に栄養外胚葉を除去しても個体まで発生できることが証明されたため、ウシ胚盤胞期胚の 3 分の 2 を占める栄養外胚葉 DNA「全て」を増幅過程を経ずに遺伝子検査に供することで、より正確なゲノム情報を受精卵段階で取得することが可能になるかもしれません。

今後、栄養外胚葉除去受精卵の個体までの発生効率を更に改善していくことで、新たなウシ改良増殖技術の開発に繋がるものと期待されます。

論文情報

論文名 Trophectoderm regeneration to support full-term development in the inner cell mass isolated from bovine blastocyst (ウシ胚盤胞期胚から単離した内部細胞塊は、栄養外胚葉を再生し個体発生することが可能である)

著者名 郡 七海², 秋沢宏紀², 飯阪早希絵², 唄 花子¹, 柳川洋二郎³, 高橋昌志¹, 小松雅也², 河合正人⁴, 永野昌志³, 川原 学¹ (1北海道大学大学院農学研究院, ²北海道大学大学院農学院, ³北海道大学大学院獣医学研究院, ⁴北海道大学北方生物圏フィールド科学センター)

雑誌名 Journal of Biological Chemistry (米国生化学分子生物学会誌)

DOI 10.1074/jbc.RA119.010746

公表日 2019年11月8日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院農学研究院 准教授 川原 学 (かわはらまなぶ)

TEL 011-706-2541 FAX 011-706-2541 メール k-hara@anim.agr.hokudai.ac.jp

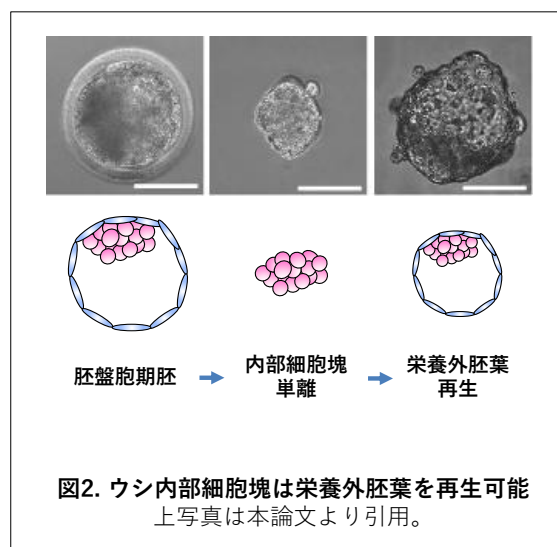
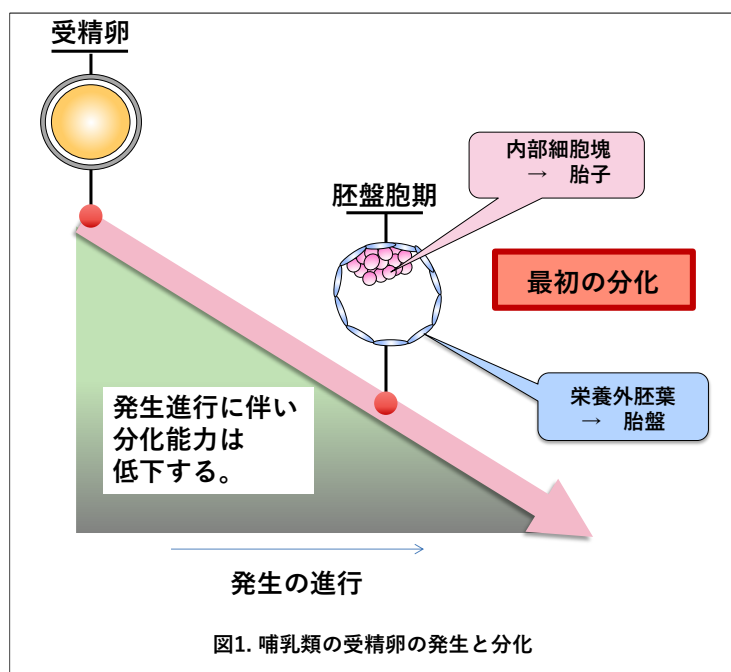
URL <https://www.agr.hokudai.ac.jp/r/lab/animal-genetics-and-reproduction>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】





【用語解説】

- *1 栄養外胚葉 …… 胚盤胞期の受精卵において外周に位置する細胞集団のことであり、将来主に胎盤を形成する。
- *2 内部細胞塊 …… 胚盤胞期の受精卵において内部腔所内で偏在している細胞群のことであり、将来胎子を形成する。
- *3 胚盤胞期 …… 受精卵内部に腔所を形成し、哺乳類個体発生で最初に分化が明確化するステージ。