Press Release

2026 年 11 月 24 日
東京科学大学
公益財団法人実中研

卵子の発育と妊娠する力を支える細胞の重要性を発見

－卵子を取り囲む顆粒膜細胞の働きを解明し、女性不妊症の新たな治療法開発に期待－

【ポイント】

○卵子を取り囲む顆粒膜細胞の働きを生体内で解析することは困難であり、卵子の発育や卵巣機能、妊よう性に果たす役割は十分に解明されていませんでした。

○顆粒膜細胞を選択的に除去できる遺伝子改変マウスを開発し、顆粒膜細胞が卵子の発育や原始卵胞の維持、排卵数、体外受精率、妊よう性に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

○顆粒膜細胞の除去を中止すると卵胞の発達が回復することを確認し、女性不妊症の病態解明や新たな治療法の開発につながる可能性を示しました。

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野の遠藤墾助教（現・東京大学 大学院農学生命科学研究科 助教）、金井正美教授、公益財団法人実中研 動物資源技術センターの高橋利一副センター長、後藤元人室長、東京大学大学院農学生命科学研究科の金井克晃教授、杉浦幸二教授らの研究チームは、生体内で卵子を取り囲む**顆粒膜細胞**（用語 1）だけを除去できるマウスを開発しました。このマウスを用いた解析により、卵巣内の顆粒膜細胞が卵子の発育や**妊よう性**（**妊孕性**、用語 2）に果たす重要な役割を明らかにしました。

卵巣内で卵子を取り囲む顆粒膜細胞は、卵子の発育や卵巣の発達に重要な役割を果たすと考えられています。これまでの研究では、卵子や顆粒膜細胞を体外に取り出し、試験管内（*in vitro*）で解析する手法が主に用いられてきました。しかし、顆粒膜細胞が生体内（*in vivo*）で卵子の発育や卵巣機能、妊よう性にどのような影響を及ぼすのかについては、個体レベルでの解析が困難でした。

研究チームは、生体内で顆粒膜細胞だけを選択的に除去できる遺伝子改変マウスを開発しました。このマウスを用いた解析により、顆粒膜細胞が卵子の発育だけでなく、卵巣内に卵子のストックとして存在する**原始卵胞**（用語 3）の維持にも重要な役割を果たしていることを明らかにしました。さらに、顆粒膜細胞が排卵される卵子の数や体外受精率、妊よう性にも重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

今後は、このマウスに健常な顆粒膜細胞を移植する実験（レスキュー実験）などを通じて、卵子の発育改善や妊よう性の回復に対する効果を検証する予定です。これによ

り、女性不妊症の病態の理解が深まり、新たな治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、10 月 19 日付で国際学術誌「*Reproduction*」に速報版が掲載され、11 月 2 日に正式版が掲載されました（いずれも現地時間）。

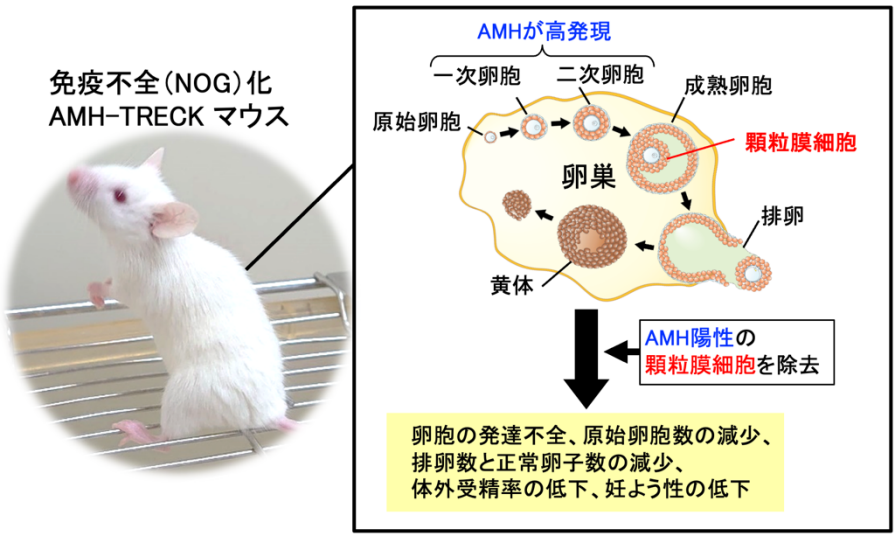

図 1 生体内の顆粒膜細胞だけを除去可能な遺伝子改変マウス
ヒトを含む異種の細胞移植も想定して免疫不全（NOG）化されている。

●背景

現在、日本では不妊の約 4.4 組に 1 組のカップルが不妊に悩んでいると言われています［参考文献 1］。不妊症の原因は男性側と女性側の双方にあり、女性側の主な原因の 1 つとして卵巣機能の低下や障害が挙げられます。しかし、その詳細なメカニズムについては、いまだ十分に解明されていません。

卵巣内の卵胞において、卵子を取り囲む顆粒膜細胞は、女性ホルモンであるエストロゲンや抗ミュラー管ホルモンの **AMH**（用語 4）を分泌する細胞であり、卵子の発育や卵巣の発達に重要な役割を果たすと考えられています。現在の生殖医療では、卵巣内に残存する卵子の数の目安や、排卵誘起薬に対する反応性を予測する指標として、血液中の AMH 濃度が一般的に測定されています。

これまでの基礎医学研究では、卵巣機能の仕組みを明らかにするため、卵子や顆粒膜細胞を体外に取り出し、試験管内（*in vitro*）で解析する手法が主に用いられてきました。しかし、顆粒膜細胞が生体内（*in vivo*）で卵子の発育や**卵胞の発達**（用語 5）、妊よう性などにどのような影響を及ぼすのかについては、個体レベルでの解析が困難でした。

そこで研究チームは、生体内で顆粒膜細胞だけを選択的に除去できる遺伝子改変マウスを開発し、卵巣の発達や妊よう性における顆粒膜細胞の役割を解析しました。

●研究成果

生体内の顆粒膜細胞を選択的に除去する方法として、AMH-TRECK 法を用いました［参考文献 2］。

TRECK 法（用語 6）は、生体内の特定の細胞を選択的に除去する手法です（図 2）。一般に、マウスの細胞はジフテリア毒素（DT）に対する感受性が低いことが知られています。そこで、標的となるマウスの細胞に、DT に対する感受性を持つヒト型ジフテリア毒素受容体（DTR）を発現させた後、DT を投与すると、標的細胞内でタンパク質の合成が阻害され、細胞が除去されます。

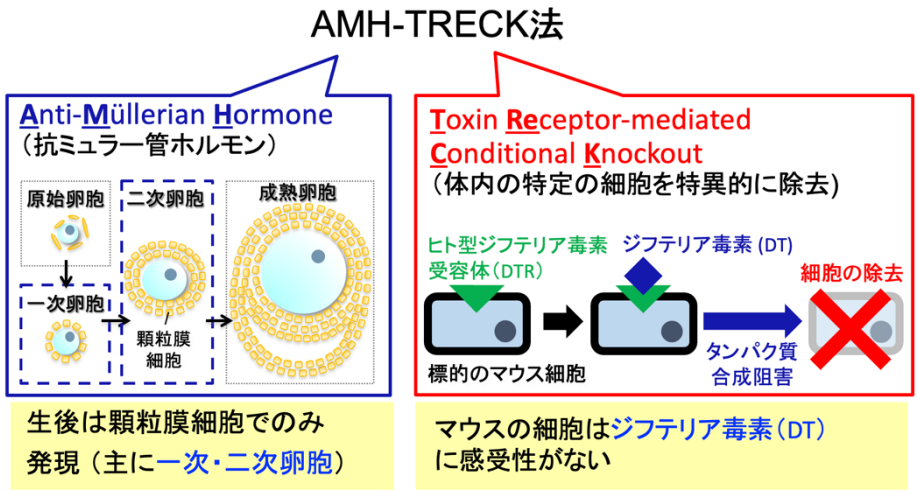

図 2 AMH-TRECK 法

AMH は、生後の卵巣では主に顆粒膜細胞に発現しており、特に一次卵胞や二次卵胞で強く発現しています（図 2）。研究チームは、この AMH 陽性の顆粒膜細胞を標的として、TRECK 法を利用した遺伝子改変マウスを作製しました（図 3）。このマウスに DT を投与することで、AMH 陽性の顆粒膜細胞を選択的に除去できます。

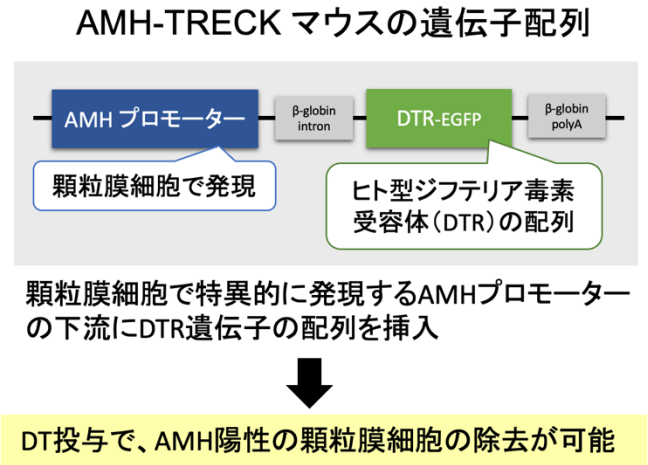

図 3 AMH-TRECK マウスの遺伝子配列

さらに、将来的な細胞移植研究への応用を見据え、このマウスと**免疫不全（NOG）マウス**（用語 7）との間で 8 世代にわたる**戻し交配**（用語 8）を行い、免疫不全（NOG）化 AMH-TRECK マウスを開発しました。このマウスに DT を単回投与したところ、生体内の AMH 陽性の顆粒膜細胞が特異的に除去されることを確認しました。
次に、生後 1 週齢から 8 週齢（ヒトの成人期に相当）まで DT を継続的に投与したところ、卵胞の発達不全や**黄体**（用語 9）の形成不全が認められました。また、卵巣内に卵子のストックとして存在する原始卵胞の数も減少しました。さらに、このマウスに排卵誘起処置を行ったところ、排卵された卵子の総数や正常な卵子の数が減少し、体外受精率や妊よう性の低下も認められました。

興味深いことに、8 週齢で継続的な DT 投与を中止し、その 8 週間後に解析したところ、卵巣内の原始卵胞の総数は減少したままであったものの、原始卵胞からの卵胞の発達は回復し、成熟した卵胞の数や形態には異常が認められませんでした。この結果は、AMH 陽性の顆粒膜細胞が除去されても、卵巣内に残存する原始卵胞が正常に発達する能力を保持している可能性を示唆しています。

●社会的インパクト

本研究では、従来の試験管内での解析では明らかにすることが困難であった、生体内における顆粒膜細胞が卵子の発育や卵巣機能、妊よう性に及ぼす影響を明らかにしました。

本研究成果により、女性不妊症の原因の 1 つである**早発卵巣不全**（**POI**、用語 10）を含む卵巣機能不全の発症メカニズムの解明が進み、新たな治療法の開発につながることが期待されます。

さらに、本研究の結果は、AMH 測定値が低い場合でも、卵巣内に卵子のストックである原始卵胞が残存していれば、卵胞の発達が回復する可能性を示唆しています。この知見は、卵巣機能が低下した女性に対する新たな治療法の開発に向けて、重要な手がかりになると考えられます。

●今後の展開

今後は、本研究で開発したモデルマウスに健常な顆粒膜細胞を移植する実験（レスキュー実験）などを通じて、卵子の発育や妊よう性が回復するかどうかを検証する予定です。これにより、女性不妊症の病態に対する理解が深まり、新たな治療法の開発につながることが期待されます。

さらに、このマウスにヒトの顆粒膜細胞を移植し、その機能を評価することで、女性不妊症の診断に役立つ新たなモデルの確立や検査技術の開発につながることが期待されます。

●付記

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（JP21H02387、JP23K05587、JP24H00537）の支援のもとで行われました。

本研究は、東京科学大学医学部医学科の大学生が研究室配属（プロジェクト・セメスター）によって疾患モデル動物解析学分野で行った研究活動を含む成果となっています。

【参考文献】

[1] 生殖医療 Q＆A 2025、一般社団法人日本生殖医学会

[2] Shinomura, M, K Kishi, A Tomita, M Kawasumi, H Kanezashi, Y Kuroda, N Tsunekawa, A Ozawa, Y Aiyama, A Yoneda, H Suzuki, M Saito, JY Picard, K Kohno, M Kurohmaru, M Kanai-Azuma, and Y Kanai：A novel Amh-Treck transgenic mouse line allows toxin-dependent loss of supporting cells in gonads. Reproduction 148: H1-9, 2014.

【用語説明】

（1） **顆粒膜細胞**：卵巣内の卵胞は、卵子とそれを取り囲む顆粒膜細胞などから構成される。顆粒膜細胞は、女性ホルモンであるエストロゲンや抗ミュラー管ホルモン（AMH）を分泌する細胞であり、卵子の発育や卵巣発達に重要な役割を果たすと考えられている。

（2） **妊よう性（妊孕性）**：妊娠する、または妊娠させる能力を指す。妊娠の成立に関わる男女双方の生殖能力を意味する。

（3） **原始卵胞**：卵巣内に存在する、発育を開始する前の卵子を含む卵胞。女性では出生前に形成され、卵巣内で卵子のストックとして維持される。原始卵胞の一部は徐々に発育を開始し、複数の段階を経て成熟卵胞となり、排卵に至る。

（4） **AMH**：抗ミュラー管ホルモン（Anti-Müllerian Hormone）の略称。女性では主に卵巣内の顆粒膜細胞から分泌され、特に発育初期の卵胞で多く産生される。生殖医療では、卵巣内に残された卵子の数の目安となる卵巣予備能や、排卵誘発剤に対する卵巣の反応性を評価する指標として、血液中の AMH 濃度が測定される。

（5） **卵胞の発達**：卵巣内の卵胞が、原始卵胞から一次卵胞、二次卵胞、成熟卵胞へと段階的に成長する過程。成熟した卵胞は排卵に至り、内部の卵子が放出される。

（6） **TRECK 法**：マウスの細胞がジフテリア毒素（DT）に対して高い抵抗性を持つことを利用し、特定の細胞を選択的に除去する方法（Toxin Receptor-mediated Cell Knockout）。標的となる細胞に、DT に対する感受性を持つヒト型ジフテ

リア毒素受容体（DTR）を発現させた後、DT を投与する。これにより、標的細胞内でタンパク質の合成が阻害され、細胞が除去される。

（7） **免疫不全（NOG）マウス**：公益財団法人実中研が開発した、T 細胞・B 細胞・NK 細胞などの主要な免疫細胞を欠損し、免疫機能が著しく低下した重度免疫不全マウス。ヒトの細胞や組織が生着しやすい特徴を持ち、マウスの体内にヒト細胞を移植する「ヒト化マウス」の作製など、医学研究に広く利用されている。

（8） **戻し交配**：特定の遺伝子を持つマウスを、目的とする系統（免疫不全系統など）のマウスと繰り返し交配する方法。これにより、目的の遺伝子を維持しながら、遺伝的背景を目的の系統に近づけることができる。

（9） **黄体**：排卵後の卵胞から形成される構造で、プロゲステロン（黄体ホルモン）などを分泌し、妊娠の成立や維持に重要な役割を果たす。黄体の形成は、排卵が起こったことを示す指標の 1 つとなる。

（10） **早発卵巣不全（POI）**：40 歳未満の女性で卵巣機能が低下し、月経不順や無月経などが生じる状態。早発卵巣機能不全とも呼ばれ、妊よう性の低下につながることがある。英語では Primary Ovarian Insufficiency という。

【論文情報】

掲載誌：*Reproduction*
論文タイトル：Selective depletion of AMH-expressing granulosa cells *in vivo* impairs follicular development and fertility in female mice
著者：Tsutomu Endo, Mayu Tamemasa, Kana Hayakawa, Fuka Okada, Natsumi Oyama, Kyoko Watanabe, Tianfu Lai, Yuki Nakano, Yoshifumi Fujioka, Motohito Goto, Riichi Takahashi, Ayako Tomita, Koji Sugiura, Yoshikazu Hirate, Naoaki Mizuno, Yoshiakira Kanai, and Masami Kanai-Azuma
DOI：10.1093/reprod/xaag131

【研究者プロフィール】

遠藤 墾（エンドウ ツトム） Tsutomu Endo
東京科学大学 医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野　助教（研究当時）
（現・東京大学 大学院農学生命科学研究科　助教）
研究分野：生殖医学、生殖生物学、実験動物学

爲政 真由（タメマサ マユ） Mayu Tamemasa
東京科学大学 医学部医学科　大学生
研究分野：生殖医学

早川 佳那（ハヤカワ カナ） Kana Hayakawa
東京科学大学 医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野　大学院生
研究分野：生殖医学・再生医学

大山 夏実（オオヤマ ナツミ） Natsumi Oyama
東京科学大学 医学部医学科　大学生（研究当時）
研究分野：生殖医学

渡邊 恭子（ワタナベ キョウコ） Kyoko Watanabe
東京科学大学 医学部医学科　大学生（研究当時）
研究分野：生殖医学

水野 直彬（ミズノ ナオキ） Naoaki Mizuno
東京科学大学 医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野　講師
研究分野：再生医療、発生工学、ゲノム編集、幹細胞生物学

金井 正美（カナイ マサミ） Masami Kanai
東京科学大学 医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野　教授
研究分野：実験動物学、生殖医学

【お問い合わせ先】
（研究に関すること）
東京大学 大学院農学生命科学研究科 助教
遠藤 墾
Email：atendo@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

東京科学大学 医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野　教授
金井 正美
Email：mkanai.arc@cmn.tmd.ac.jp
TEL：03-5803-5784　FAX：03-5803-0373

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
取材申し込みページ：https://www.isct.ac.jp/ja/001/media
Email：media@adm.isct.ac.jp
TEL：03-5734-2975　FAX：03-5734-3661

公益財団法人実中研 広報室
Email：pr-office@ciem.or.jp
TEL：044-201-8516