

## 3章 動物の繁殖と増殖—生殖工学技術

### 3.1 家畜と繁殖

産業革命以降の人口増加は著しく、それまでの自然の成り行きに任せていた家畜の生産法では食料の確保ができなくなっていった。家畜から生産物を安定して得るためには、家畜の能力を高めるとともに、家畜の子供（子畜）をいかにして安定に増やしてゆく（繁殖・増殖, reproduction）ことが重要となった。

本節では、能力の高い家畜を安定に生産するために開発されてきた技術について、それが生まれてきた背景と内容、内在する問題点などを紹介する。

#### 1) 個体形成のはじまり

動物の個体形成の出発点は受精卵\*1である。受精卵の形成には精子と卵子が関与する。動物の場合、精子は精巣で、卵子は卵巣で生産される。受精に関与するそれぞれの細胞（配偶子）は、体の中では子孫を残すための特別な細胞として（生殖細胞ともよばれる）、他の体細胞などとは全く異なった細胞分化特性をたどって（細胞系譜, cell lineage）作られる。

#### 2) 哺乳動物に特徴的な受胎

受精後、細胞は分裂を続け、数日後には胚盤胞期とよばれるステージにまで発生する。この時期の胚は内部に腔をもち、外側に大きく二群に分けられる細胞群が出現する。それまでの均等な細胞分裂とは異なり、この時期の胚は細胞分化をはじめて形態的に識別できるようになる。外側の細胞群は栄養芽細胞（トロフォブラスト）とよばれ、将来主として胎子側の胎盤を形成する細胞群である。一方、栄養芽細胞上で固まりとなっている細胞群は内部細胞塊（Inner cell mass, ICM）とよばれ、胎子の体の大部分を形成してゆく。この意味で、ICMは多くの組織・臓器のもとになる細胞群であり、多数の細胞種に分化可能な幹となる細胞を意味する多能性幹細胞に分類できる。近年、再生医療などで注目されている胚性幹細胞（Embryonic stem cell, ES細胞）はこのICMを体外で培養することによって樹立化された多能性幹細胞である。

### 3.2 動物はいつでも繁殖できるか？

#### 1) 季節性繁殖

多くの家畜は、未だに野生動物としての性質を保持している。ほとんどの山羊、羊では、ある特定の季節だけに繁殖し、子畜を宿す。子畜が生まれる頃には、子畜の成長にとって有利な時期（気候が温暖で、新鮮な食料がある）となるように工夫されている。このような動物を季節性繁殖動物とよんでいる。一方、牛や豚などは、一年中繁殖が可能で周年性繁殖動物とよばれる。

#### 2) 繁殖行動の内分泌ホルモンによる制御

雌の家畜は、妊娠や分娩後の泌乳に耐えうるように体が成長すると性成熟期を迎える。性成熟期は家畜の種類によって様々であるが、山羊、羊、豚などでは半年、牛では約1年を要する。雄も雌と同様な時期に性成熟を迎え、精子の恒常的な生産が可能になる。

雌における性成熟の最大の特徴は、発情周期の出現にある。発情周期とは、雄との交尾が可能となる時間帯（発情期）のサイクルを示す。この周期は、動物の種類によって様々であるが、牛、山羊、羊、豚などの家畜では2~3週間の周期で発情が到来し、発情が終了する頃に排卵が起きる。発情や排卵にともなって、雄がタイミングよく交尾すれば、妊娠が成

立することになる。

繁殖に関わる多くの事象は内分泌ホルモンによって厳密に制御されている。雌の発情は、卵巣から分泌されるエストロゲンによって誘導され、1~2日の間持続する。発情にともない脳からFSHが分泌され、卵巣内に卵胞を发育させ、LHの一過性の過剰分泌により排卵が誘導される。うまく受精が起こると、排卵後の卵巣には黄体が形成され、プロゲステロンを分泌して子宮で起こる妊娠に維持に関わる。

### 3.3 なぜ、繁殖を制御する必要があるのか

自然界では、動物は、雌が繁殖可能な状態になれば交尾して、妊娠する。しかし、自然の成すがままでは、家畜の生産力を上げることは難しい。そこで、ある能力の高い雄の子孫だけを残そうとすると、その雄にばかり交配による負担がかかる。これは雌も同様で、能力の高い雌（例えば乳をよく生産する牛）の子孫を残そうとしても、牛が妊娠して子畜を分娩するまでに280日もかかるのである。自然界では、雌牛が一生涯に残せる子畜の数はせいぜい10頭程度である。高い能力を持つ家畜の子孫をうまく増やしてゆくには、動物の繁殖現象を理解し、効率的に家畜を生産する技術の開発が求められてきた。

#### 1) 人工授精

雌がいつ発情して、排卵がいつ起こるのが分かってくると、いつ頃雄を交配すれば受精が成立するのか見当がつく。受精には、わずかな数の精子があればよい。1頭の雄を1頭の雌だけの交配に使うより、あらかじめ雄から精液を採取し、それを小分けにして、複数頭の雌の受精に使うことができれば、1頭の雄の遺伝形質を多くの子畜に広げることができる。そこで、長い注射筒の先端のチューブ内に採取精液を封入し、注射筒を雌の子宮内に差し入れるとともに、精液を排出する人工授精とよばれる方法が考案された。現在、日本で誕生している牛のほぼ98%は、自然交配ではなく人工授精によって誕生している。

#### 2) 精子の凍結保存

採取した精液は、そのまま放置すれば数分のうちに受精する能力を失ってしまう。そこで、長期間精子を保存する方法の開発が行われた。最初は、冷蔵庫などに保存する低温保存であったが、最終的には液体窒素(-196℃)で保存する技術が可能になり、精液は半永久的な保存と世界中に精液の運搬が可能になった。液体窒素による保存法は、現在では卵子にも応用され、受精卵や胚を凍結保存することが可能になっている。

#### 3) 過剰排卵と受精卵移植

人工授精は、特定の雄の遺伝子を幅広く、多くの子孫に残す技術として有効であった。優秀な雌の遺伝情報は、どのようにして効率的に広げることができるだろう。牛の場合を例に挙げよう。雌牛は通常21日周期（発情周期）でたった1個の卵子しか排卵しない。この卵子が受精すれば1頭の牛になるが、卵巣には数十万個の成熟していない卵子が存在する。発情周期の過程で内分泌ホルモンの影響を受けて卵子は成熟し、排卵するので、この過程を人為的に再現することができれば複数の卵子を排卵させることが可能になる（過剰排卵誘起技術）。さらに、過剰排卵処理によって排卵した卵子に人工授精によって受精させれば、1頭の雌牛から複数の受精卵を得ることができる。1頭の雌に複数の胚を妊娠させることはできないので、過剰排卵によって受精させた卵子はいったん雌牛の子宮から回収する。それらを複数の別の雌牛（仮腹）に移植する（受精卵移植）。受精卵の移植方法は、人工授精による精子の子宮内注入と原理的には変わらない。過剰排卵によって、4~5個の受精卵を回収することができるが、この雌牛が家畜として優秀であれば、過剰排卵誘起処理

と受精卵移植技術によって、雌牛の優秀な遺伝形質を多く残すことができる。

### 3.4 家畜における生殖工学技術

家畜が繁殖してゆくための多くの現象は雌の体内で起こることであって、基本的にはそれらに対して我々が手を加えることはできない。例えば、受精は雌の卵管内で起こる。人工的に授精させることは可能であるが、受精そのものにヒトが関わることはできない。しかし、もし体内で起こる受精が体外で再現できたらどうであろうか。卵子や精子などを体外で扱うことができるようになると、受精卵や胚を体外で操作することが可能となる。

#### 1) 体外受精

同じ動物でも、海産動物と哺乳動物とでは受精の様式は全く異なる。海産動物は原則として体外で受精するが、哺乳動物は体内受精である。哺乳動物も体外で受精することは可能だろうか。受精が可能になると、生体内と似た条件（体温、湿潤気相）を与えることによって、体外で胚を発生させることが可能になる。しかし、培養が可能なのは子宮に着床する前の段階までであり、牛でも受精後 8 日までにすぎない。従って、これ以降も発生させ、子畜を得ようすれば受精卵移植技術を使って、雌の子宮に移植する必要がある。

本来、体外受精の研究は、哺乳動物の受精はどのようにして起こるのかという、基礎生物学的な興味から始まった。しかし、1970 年代の実験動物における体外受精技術の確立以降、家畜における体外受精研究は基礎研究以外の意味も持つようになる。現在、体外受精による子牛の生産は年間 2,000 余りになっている。生産プロセスはすでに確立されており、屠場で廃棄される卵巣から未成熟な卵子を回収し、体外で成熟させた後、体外受精によって受精させ、体外で培養した胚を仮親に移植して個体を生産する。乳牛を仮親にして和牛の胚を移植すれば、肉質のよい和牛の子畜を生産すると同時に、乳牛は乳生産ができるようになる。

### 3.5 発生工学・生殖工学・生命科学の変遷と家畜生産

受精してから数日間胚を体外で培養できるということは、この間に胚に対して何らかの操作を加えることができることを意味する。その操作とは、例えば遺伝子組み換えであり、クローン技術である。

#### 1) 遺伝子組み換え動物

受精卵の核内に鋭利なガラス針で遺伝子の溶液を注入すると、核の染色体に遺伝子が組み込まれ、動物の個体で発現するようになる。これまでの家畜の改良は、優良形質の選抜と交配の繰り返しにより優良個体を作り出してきたが、外部から遺伝子を導入することにより、一世代で飛躍的な改良が可能になり、従来の家畜には存在し得なかった形質を与えることができる。しかし、遺伝子組み換え動物の作製効率は極めて低く、導入遺伝子の発現を正確に制御することはできない。

#### 2) クローン技術

植物の細胞にある特殊な処理を加えると、細胞は脱分化し一つの植物体を再構成できる。いったん分化した哺乳動物の 1 個の細胞から個体を再構成することは困難であるが、全能性細胞である未受精卵に細胞を移植すると（核移植）、細胞分化の過程は可逆的に脱分化（初期化、リプログラム）され、全能性細胞としての性質を再獲得すると同時に、クローン動物として個体の再構成も可能である。

クローン技術も基礎・応用の両面を持つが、特に応用研究においてその影響力は大きく、また生命倫理の上では大きな問題を投げかけている。特に、体細胞からのクローン個体の

生産が可能になり、ある特殊な表現系を持つ家畜を一代のうちに、しかも理論的には無限数複製することが可能になった。また、培養細胞からの個体の再生が可能になり、遺伝子組み換え動物の作出において、正確な遺伝子発現を制御し、個体を作ることに道が開けてきた。

### 3.6 今後解決が期待されていること

家畜などのように経済価値のある動物の場合、自然の交配によって無計画に繁殖させることは現在では考えられない。いかにして無駄なく、能力の高い動物を効率的に生産するかが非常に重要となる。動物性タンパク質の生産を世界的レベルで見た場合（恐らく日本においても）、現在の生産量はけっして満足の行くものではない。さらに、これまでの家畜改良の手法より、改良速度をもっと速める必要に迫られた場合、あるいは家畜改良の方向性を急速に変更しなければならなくなった場合、遺伝子組み換え技術やクローン技術は不可欠なものとなってくる。

受精卵や胚に人為的操作を加えると、確実に胚の生存性や妊娠は低下し、産子の生産効率は下がる。本来、体内で起こっている現象を体外に取り出して再現し、なおかついろいろな操作を加えるわけであるから、生存性が低下するのは当然のことであるが、どのような操作が、体外のどのような条件が受精卵や胚にとって不都合であるのか、はっきりと分かっていない。この学問分野における、引き続き解決すべきテーマとして、次のようなものが挙げられるだろう。

- 1) 卵巣や精巣内には、将来精子や卵子に分化する幹細胞があるがこれらの細胞を体外で自由に増殖・分化させるようなシステムを作り、それらの配偶子から個体を作ること。
- 2) 精子や卵子などの配偶子は、体の中にあつて体細胞とは全く異なった役割を演じるようにプログラムされている。そのプログラムの内容とはどんなものであるのか。
- 3) クローン技術の項で述べたように、卵子は分化した体細胞を初期化する能力を持っている。どのような仕組みによって、初期化するのか。また、その能力は、どこでどのようにして獲得するのか。
- 4) 体外で受精した受精卵はいつもある水準以上には発生しない。なぜ、あるものだけが発生し、多くの胚は死滅するのか。体外受精と体内受精の差とは何なのか。
- 5) 受精によって個体発生は開始する。個体発生のプログラムの引き金はどうやって引かれるのか。
- 6) 体細胞クローン技術や遺伝子組み換え技術を農業生産にうまく生かせるシステム、あるいは具体的方法は何か。

(今井 裕)

#### 【参考図書】

- 今井 裕：クローン動物はいかに創られるのか（岩波科学ライブラリー56），岩波書店（ISBN4-00-006556-4），東京，1997。
- ジーナ・コラータ：クローン羊ドリー，アスキー出版（ISBN4-7561-1759-7），東京，1998。
- 高橋迪雄（編）：哺乳類の生殖生物学，学窓社（ISBN4-87362-089-9），東京，1999。
- イアン・ウィルマット，キース・キャンベル，コリン・タッジ：第二の創造，岩波書店（ISBN4-00-005644-1），東京，2002。