

目で見る生殖の流れ：配偶子の形成から出産まで

国際医療技術研究所 IMT College

荒木重雄

はじめに

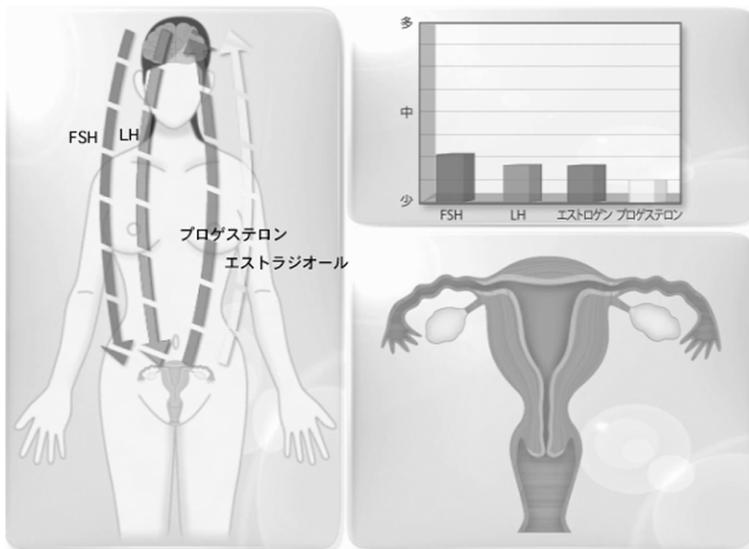
医療において、特に生殖医療においてはケア提供者、不妊カップル、その支援者の誰にも、根拠に基づいた知識に従って、どのようなケアが必要か、どのようなケアが費用対効果の面で優れているか、どのような対応が心と身体のQOLを高めるのか、特別なケアを受けない待期療法という選択肢もあるのか、などを含め適切な意思決定が求められる。そのためには正しい基本的な知識と最新の知識が必要である。

私は初回の養成講座から今回の養成講座まで、多様なテーマで30回ほどお話しさせて頂いたが、内容がやや複雑で理解しがたい点多々あったのではないかと反省もしている。

そこで、「目で見る生殖の流れ：配偶子の形成から出産まで」と題して、今回は正常編として生殖生理 - 生殖内分泌に関わる項目を、次回は異常編として不妊症に関わる項目を取り上げ、理解を深めて頂けるよう動画とイラストを用いて解説させて頂くこととした。

妊娠が成立するための条件

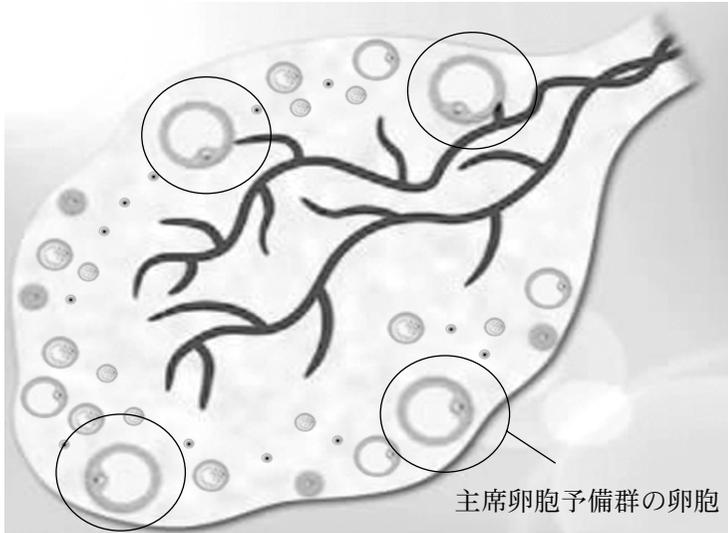
妊娠が成立するためには女性の身体の中でホルモンの調節下で複雑な現象がタイミングよく起こり、卵胞成熟 - 排卵 - 受精 - 着床へと進み妊娠が成立する。



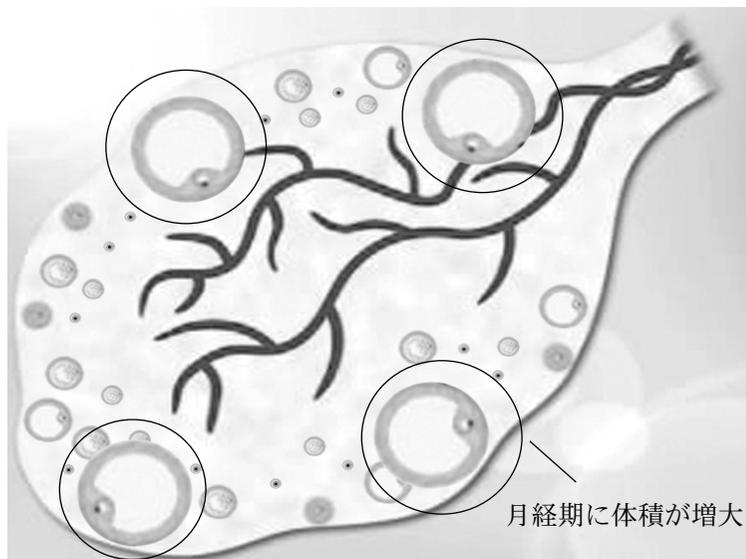
卵巣の働き

月経が始まる頃の卵胞は直径4～5mmほどで、そのころのエストラジオールは50pg/ml前後と低いレベルに留まっている。卵胞は脳下垂体（脳の下にぶらさがったようになっているホルモンを分泌する小さな臓器、単に下垂体とよばれることが多い）から分泌される卵胞刺激ホルモン（FSH）の作用で徐々に大きくなる。

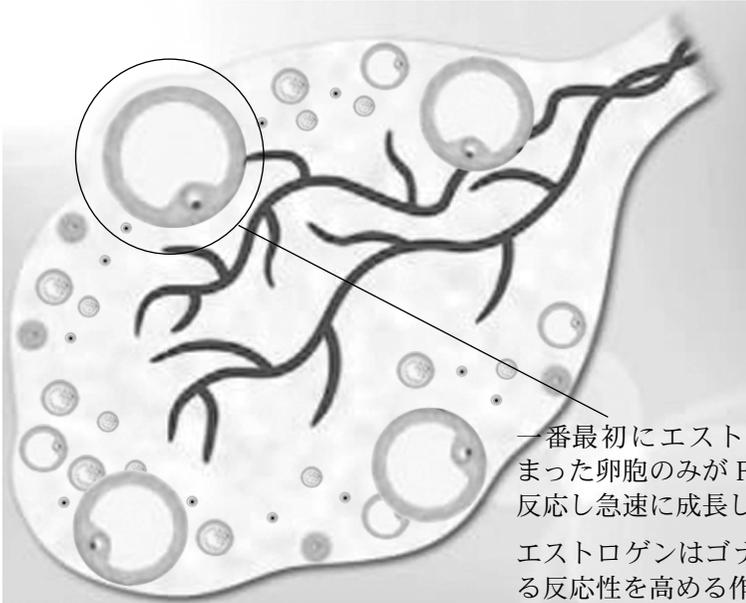
毎周期月経が始まる頃の4～5mmの卵胞から主席卵胞が発現する。排卵に至る可能性のある主席卵胞予備群の卵胞はそれぞれの卵巣に数個存在する。



主席卵胞予備群の卵胞は月経期に発育を開始する。

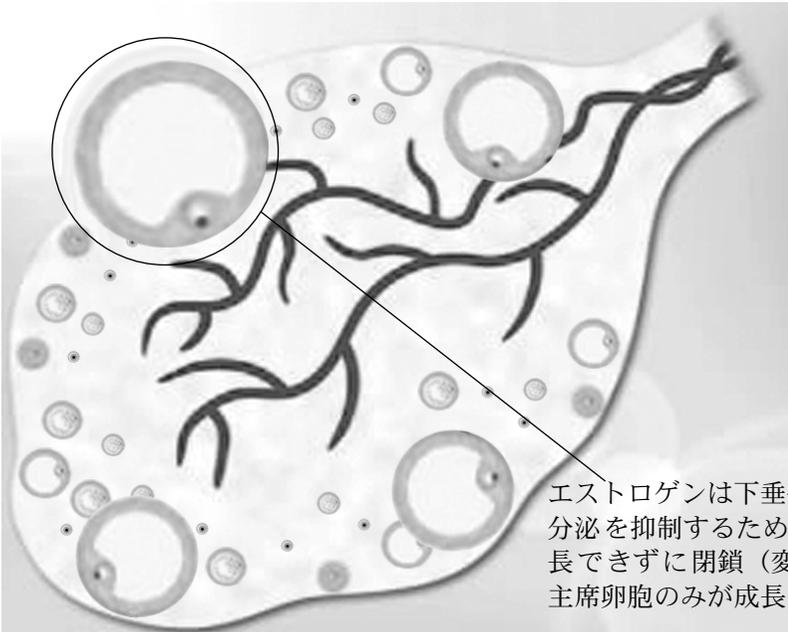


主席卵胞予備群の中の1個の卵胞が月経5日目ころに他の卵胞より成長が早まる。



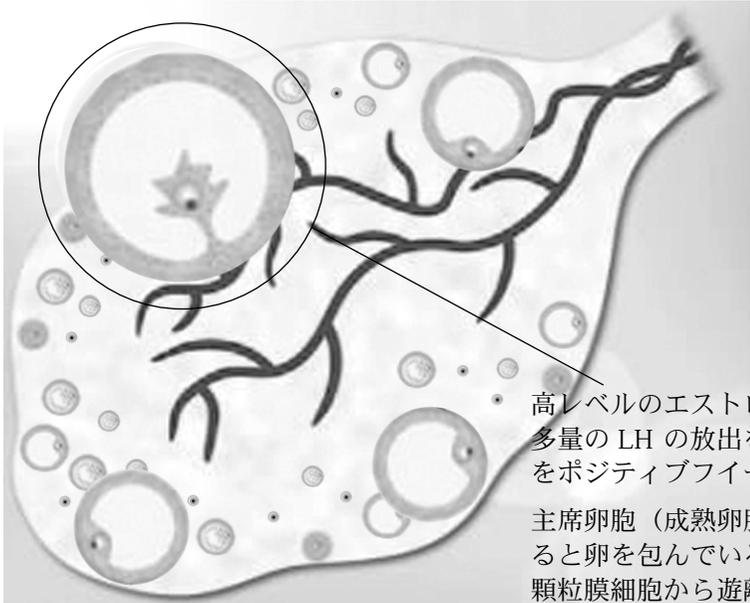
一番最初にエストロゲンの分泌が高まった卵胞のみがFSHとLHの刺激に反応し急速に成長し主席卵胞になる。
エストロゲンはゴナドトロピンに対する反応性を高める作用がある。

エストロゲンによってFSHレベルは低下するが、主席卵胞のみが成長を続ける。



エストロゲンは下垂体からのFSHの分泌を抑制するため、他の卵胞は成長できずに閉鎖（変性）に陥るが、主席卵胞のみが成長を続ける。

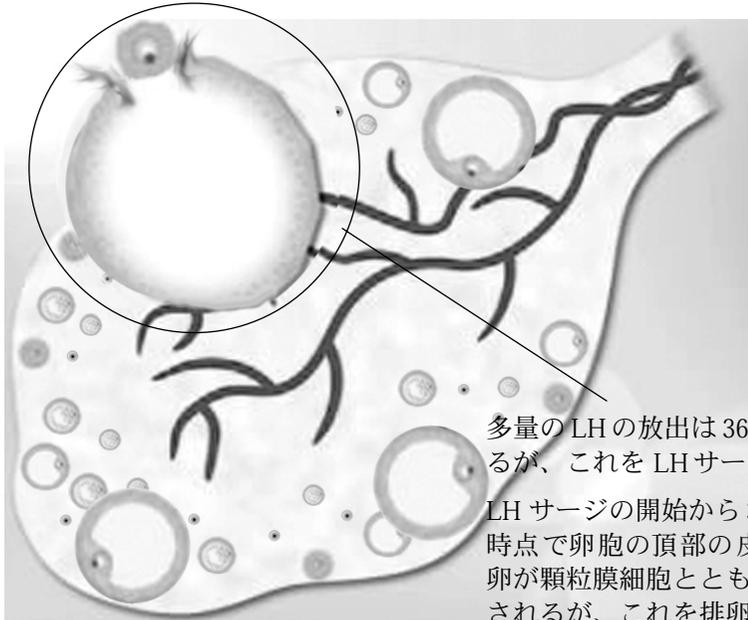
主席卵胞から分泌されるエストロゲンに反応し下垂体から多量の LH が放出される。



高レベルのエストロゲンは下垂体から多量の LH の放出を促すが、この現象をポジティブフィードバックと呼ぶ。

主席卵胞（成熟卵胞）に LH が作用すると卵を包んでいる卵丘細胞が周囲の顆粒膜細胞から遊離する。

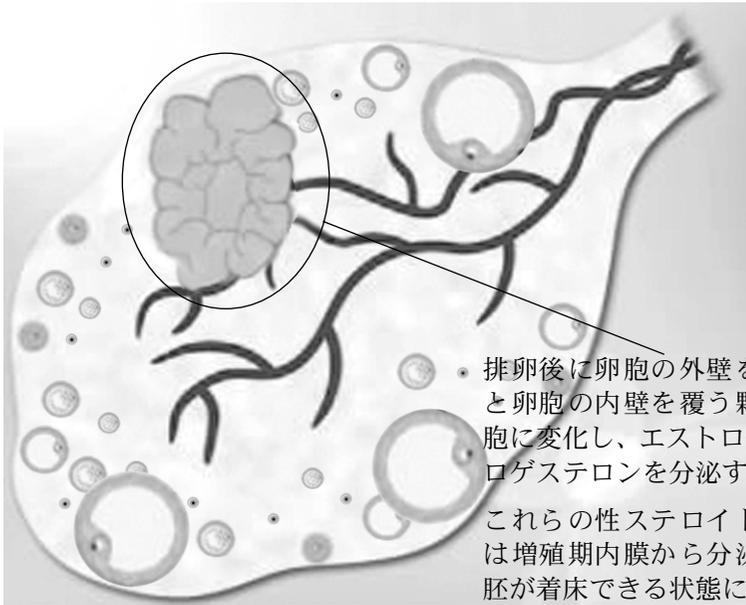
LH サージの開始から 36 時間ほど経た時点で排卵に至る。



多量の LH の放出は 36 時間ほど持続するが、これを LH サージと呼ぶ。

LH サージの開始から 36 時間ほど経た時点で卵胞の頂部の皮膜が破壊され、卵が顆粒膜細胞とともに卵胞外へ放出されるが、これを排卵と呼ぶ。

多量の LH の作用で莢膜細胞と顆粒膜細胞が黄体細胞に変化し、黄体が形成される。



- 排卵後に卵胞の外壁を形成する莢膜細胞と卵胞の内壁を覆う顆粒膜細胞が黄体細胞に変化し、エストロゲンと共に多量のプロゲステロンを分泌する。

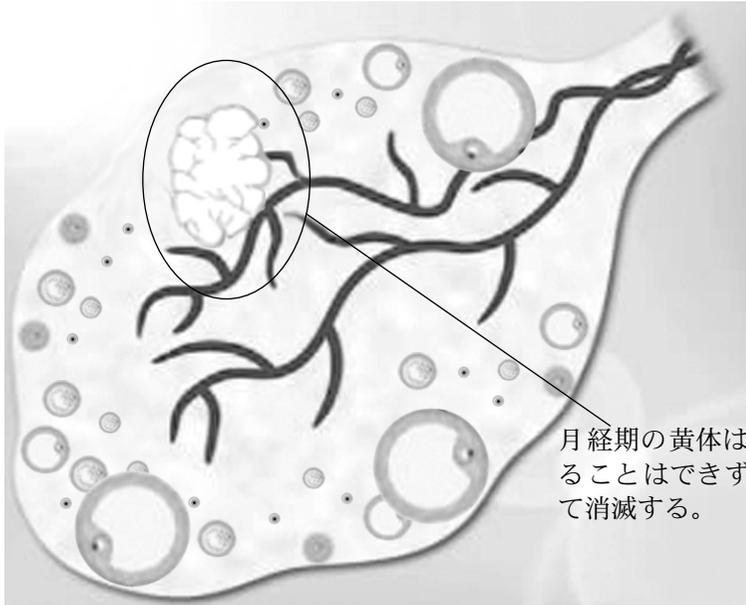
これらの性ステロイドの作用で子宮内膜は増殖期内膜から分泌期内膜へと変化し胚が着床できる状態になる。

妊娠が成立しなければ黄体は 2 週間ほどで退行し月経に至る。



黄体は 2 週間ほどで退行し性ステロイドのレベルが低下し月経に至る。妊娠が成立した場合は、絨毛から分泌される hCG の作用で黄体は存続し、妊娠黄体となりプロゲステロンの分泌が維持され妊娠が継続する。

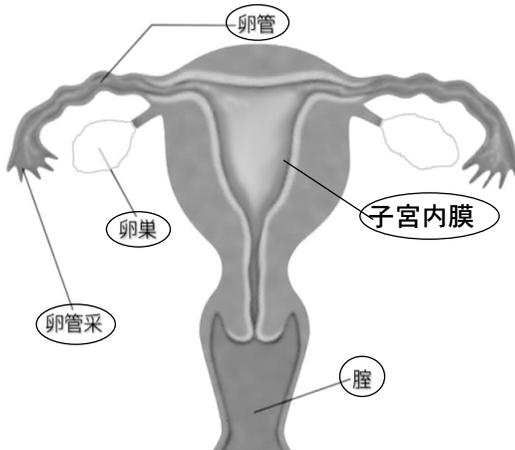
黄体は最終的には白体と呼ばれる状態となり吸収され消失する。



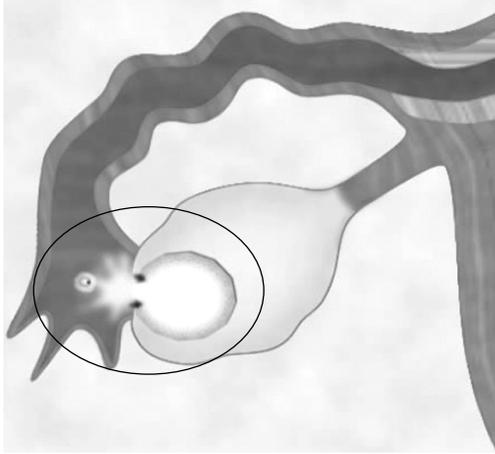
妊娠の成立

妊娠が成立するためには10あまりのステップがあり、それらすべてが正常に働いて初めて妊娠する。女性の身体の中ではホルモンの調節を受け、複雑な現象がタイミングよく起こり、卵胞成熟-排卵-受精-着床へと進む。着床したとしてもそのまま順調に経過せず、早期に胚が死滅したり排出されることも少なくない。不妊とよばれる状態の背景は多様である。

妊娠成立に関わる内性器

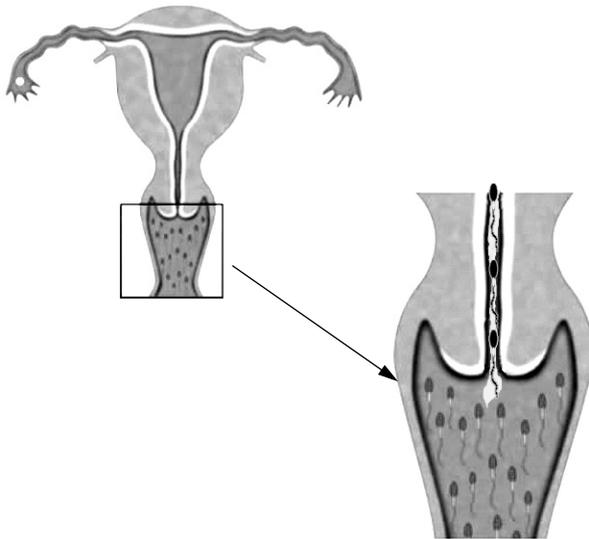


タイミングの良い排卵と卵管采による卵の捕捉



十分に成熟した卵胞から卵が卵丘細胞とともに放出されるが、卵丘にはヒアルロン酸が豊富に含まれており卵管采へ附着し、卵管膨大部へ移送される。

射精：十分な数の正常形態の良好な運動性を示す精子が腔内へ放出される。

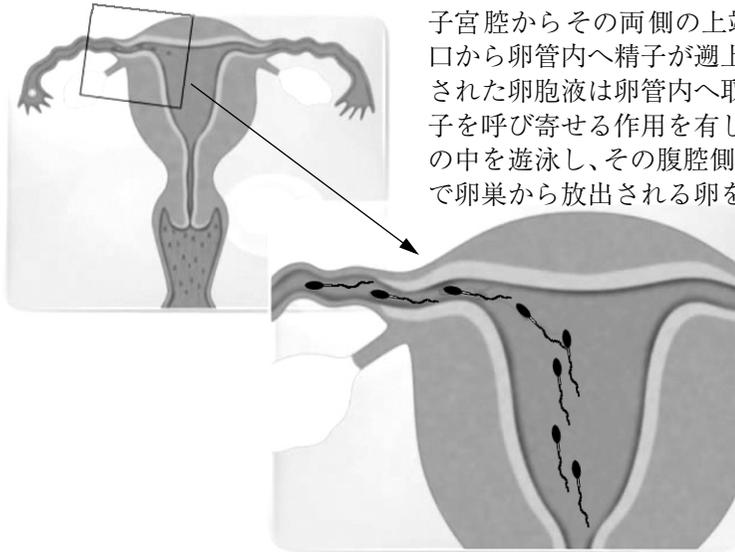


腔内へ数千万から数億の精子を含む精液が射精される。

子宮の入口から子宮腔内へ続く頸管は排卵期のみ頸管粘液で満たされており、精子の遡上を促す。

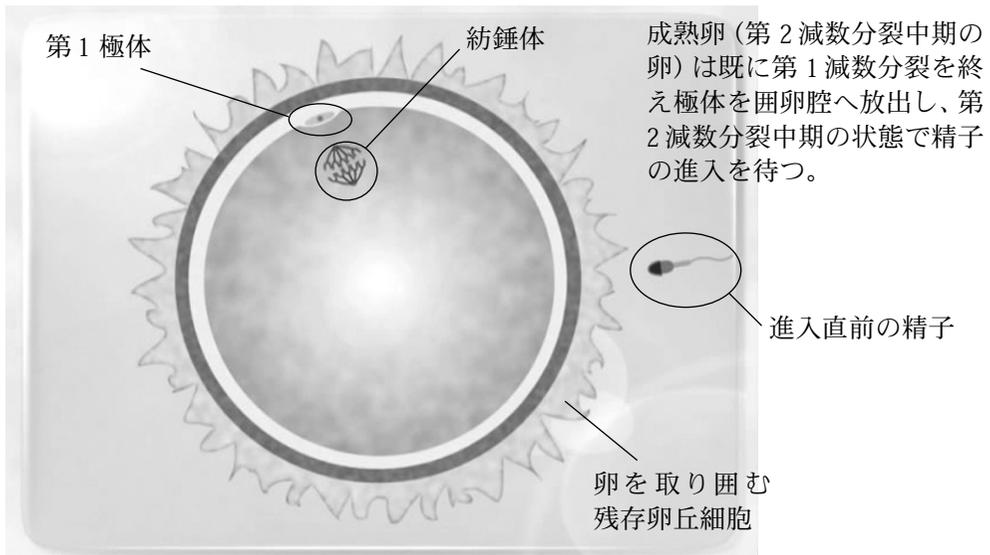
頸管を遡上する過程で、精子は活性化され受精能を獲得する。この現象を capacitation と呼ぶ。

子宮腔から卵管口を経て卵管内へ精子が遡上し卵管膨大部で卵を待つ。

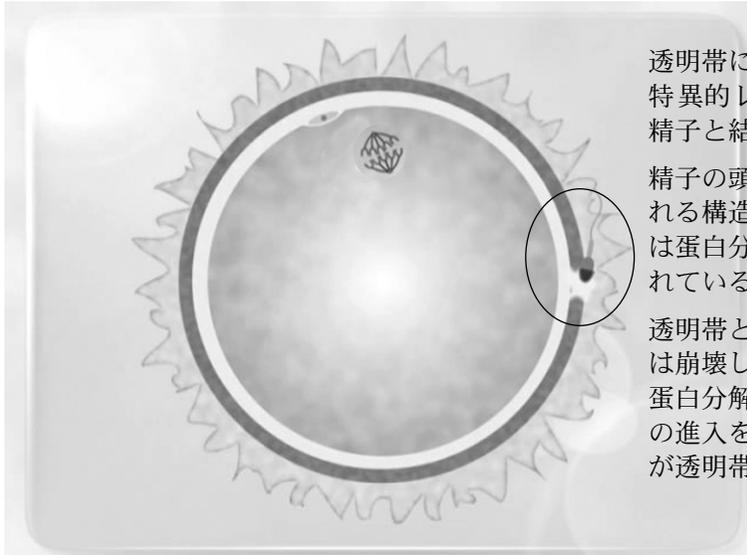


子宮腔からその両側の上端に開いている卵管口から卵管内へ精子が遡上する。卵胞から排出された卵胞液は卵管内へ取り込まれ、それが精子を呼び寄せる作用を有している。精子は卵管の中を遊泳し、その腹腔側の出口に近いところで卵巢から放出される卵を待つ。

精子は卵管膨大部で第2減数分裂中期の卵と遭遇する。



精子頭部先端を被覆する精子先体からは蛋白分解酵素が放出され透明帯を融解する。

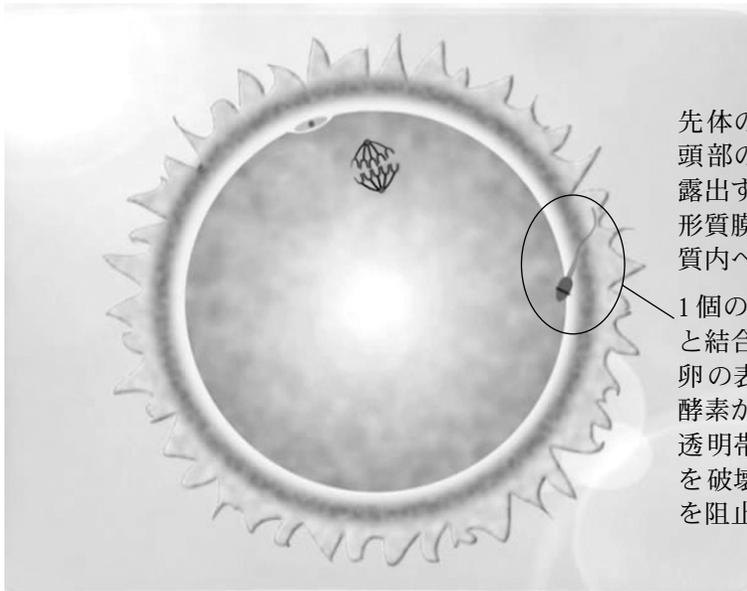


透明帯には精子と結合する種特異的レセプターが存在し、精子と結合する。

精子の頭部先端は先体と呼ばれる構造物があり、その中には蛋白分解酵素が豊富に含まれている。

透明帯と接着した精子の先体は崩壊し、その中に含まれる蛋白分解酵素が放出され精子の進入を促す小さなトンネルが透明帯に形成される。

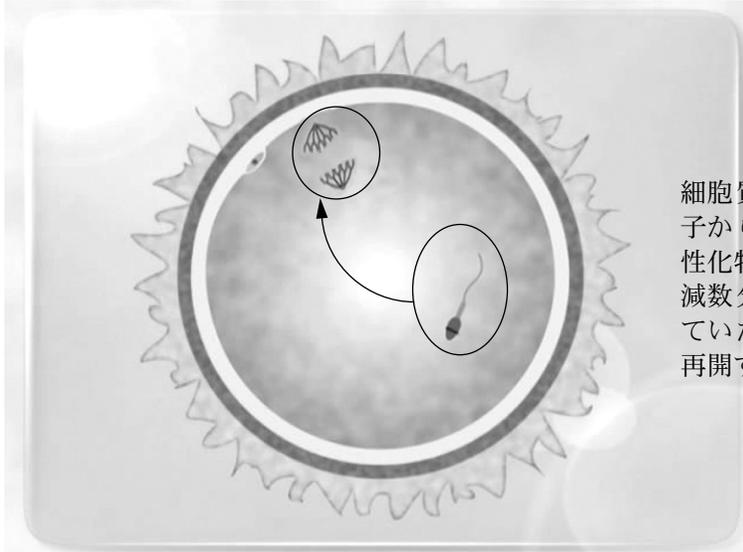
先体の破壊によって精子頭部の中央には赤道面が露出する。赤道面は卵の原形質膜と結合し卵の細胞質内への進入を促す。



先体の破壊によって精子頭部の中央には赤道面が露出する。赤道面は卵の原形質膜と結合し、卵の細胞質内への進入を促す。

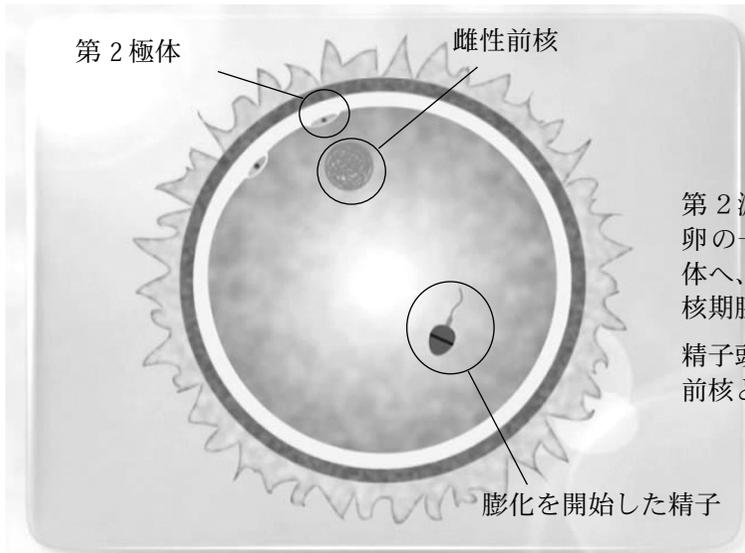
1個の精子が卵の原形質膜と結合することによって、卵の表層顆粒に含まれる酵素が細胞外へ放出され、透明帯の精子レセプターを破壊し他の精子の進入を阻止する。

卵細胞質内へ進入した精子からは卵活性化物質が放出され減数分裂が再開する。



細胞質内へ進入した精子から放出される卵活性化物質によって、第2減数分裂中期で停止していた卵の減数分裂が再開する。

第2減数分裂を終えた卵の一個の核は第2極体へ、他方の核は雌性前核期胚となる。

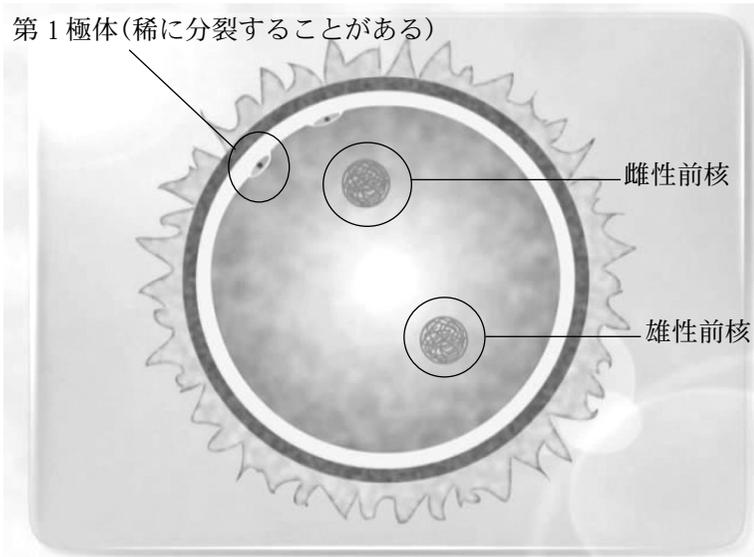


第2減数分裂を終えた卵の一個の核は第2極体へ、他方の核は雌性前核期胚となる。

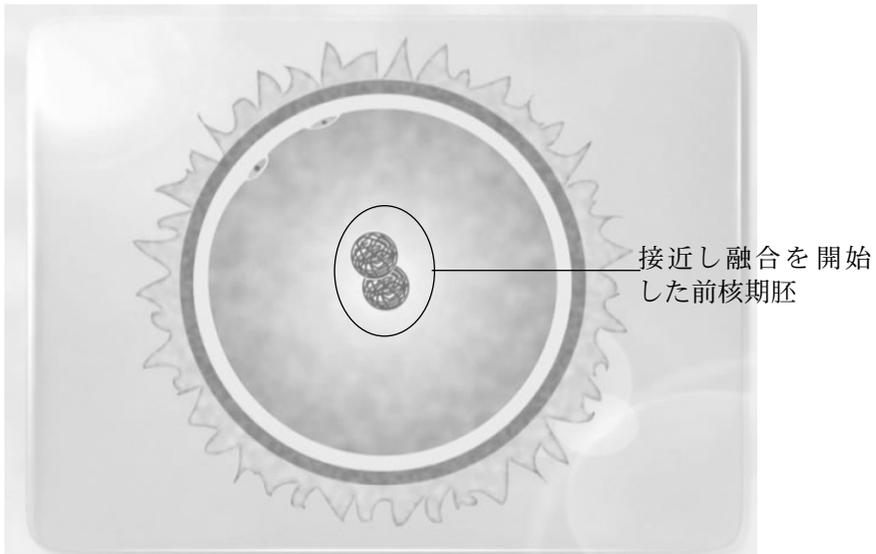
精子頭部も膨化し、雄性前核となる。

完全な2個の前核を有する前核期胚

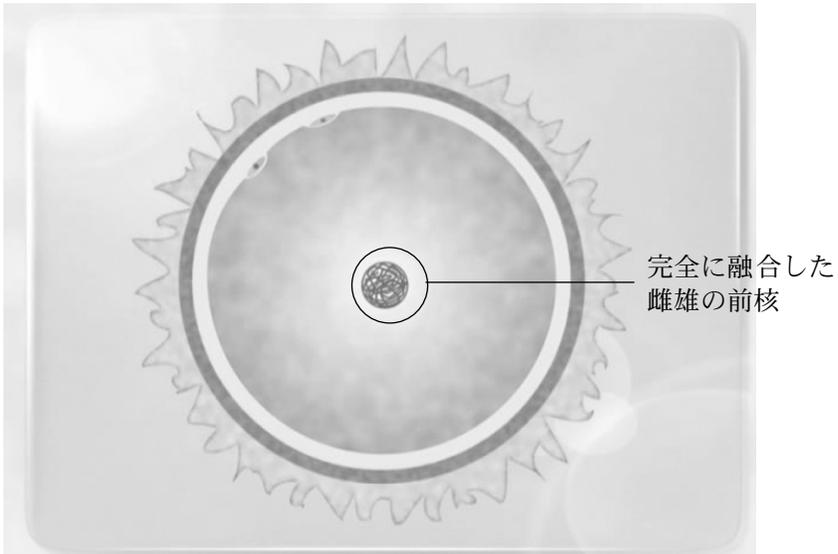
第1極体(稀に分裂することがある)



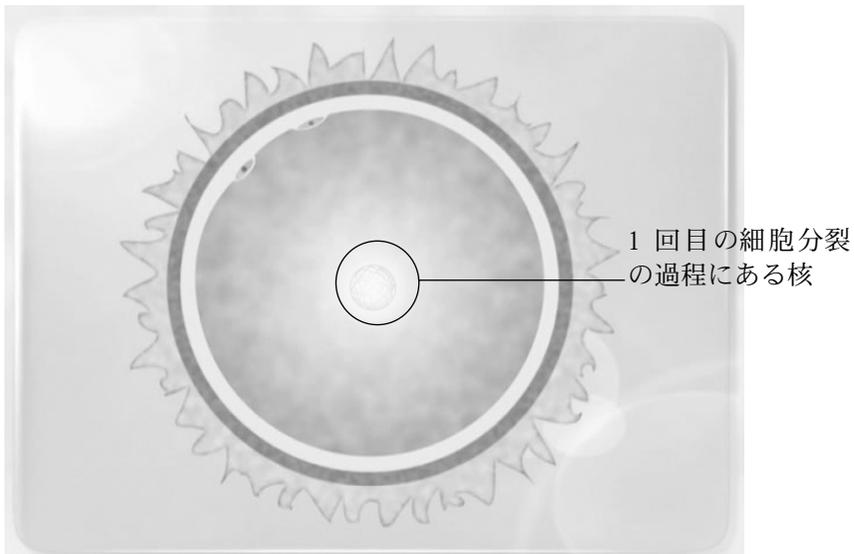
雌雄の前核は接近し融合を始める。



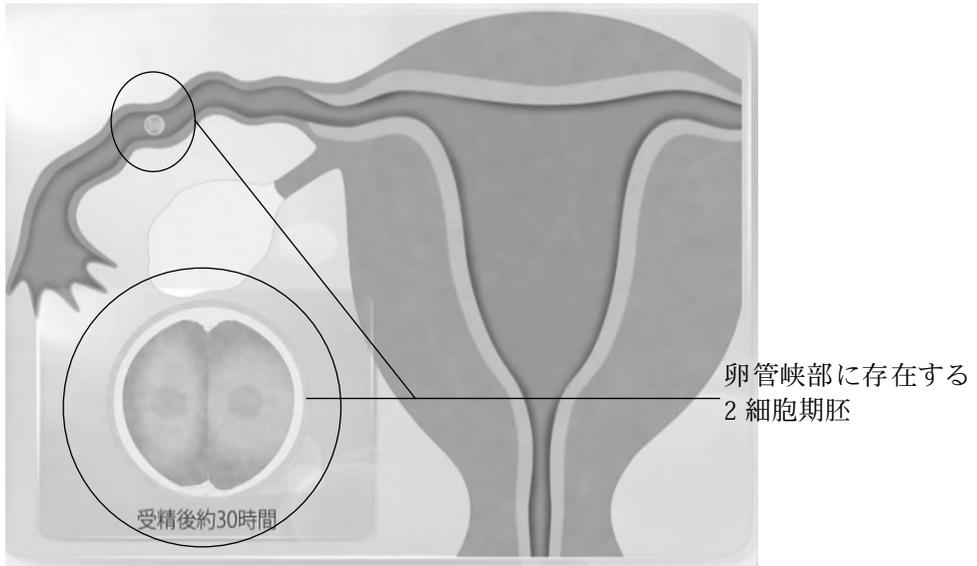
完全に融合した雌雄の前核：通常この時期の核は顕微鏡下で識別することはできない。



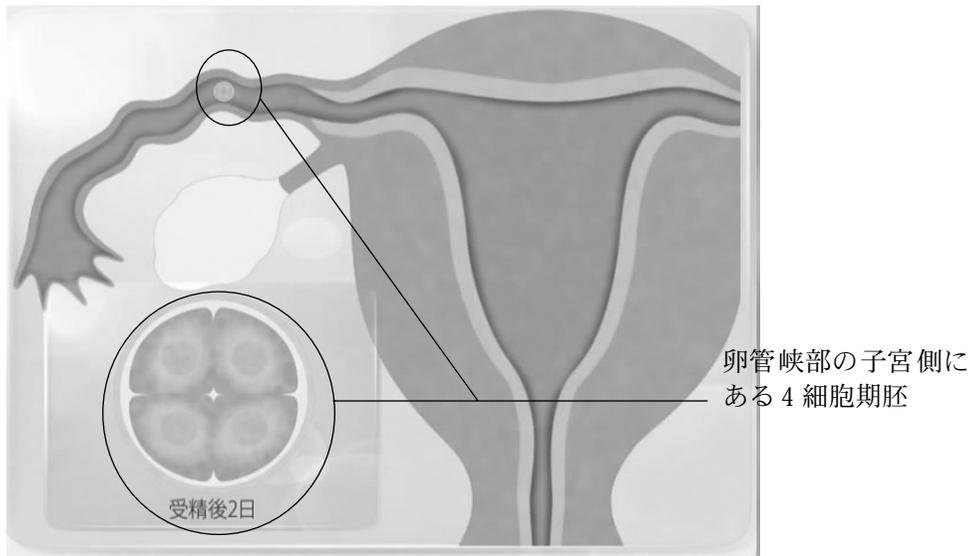
融合した雌雄前核は消失し第1回目の細胞分裂へと進行する。



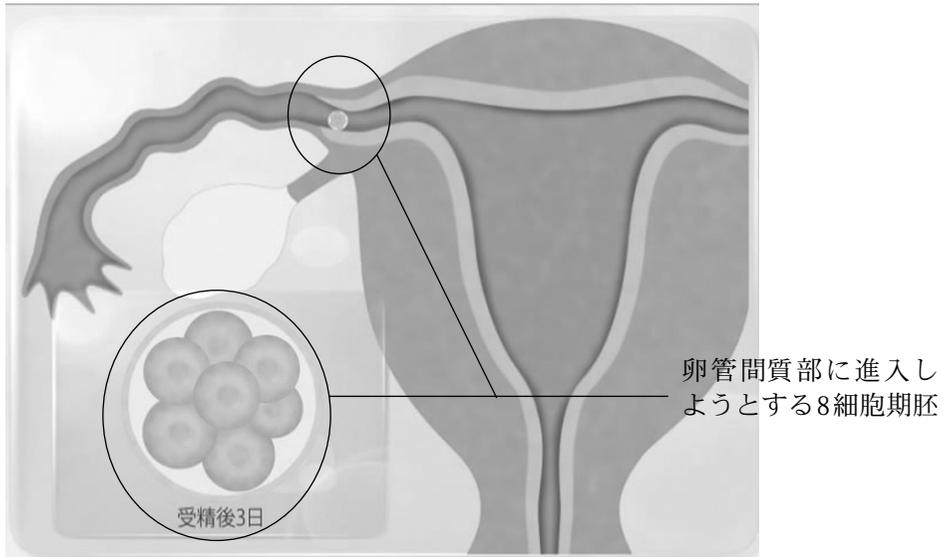
精子進入後 30 時間ほど経て 2 細胞期胚となる。



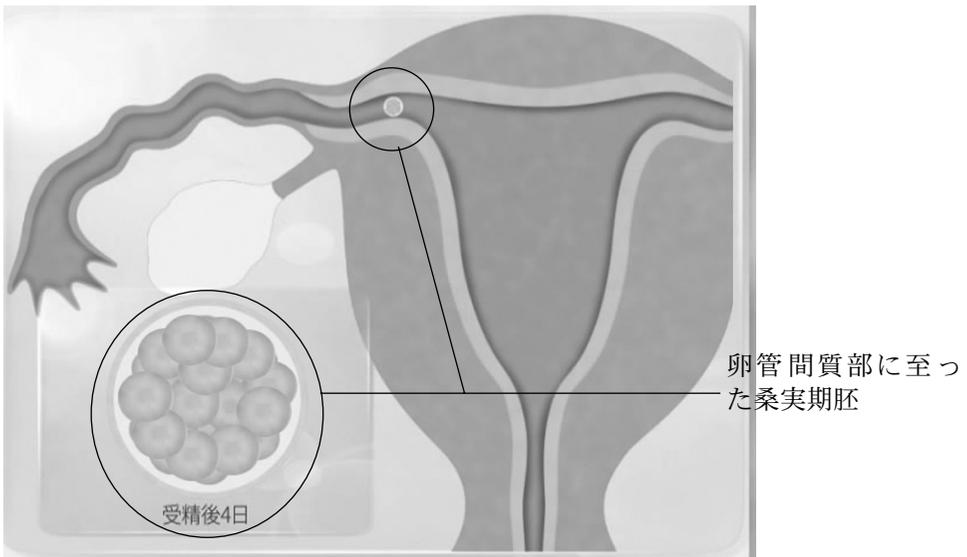
受精 2 日後の 4 細胞期胚



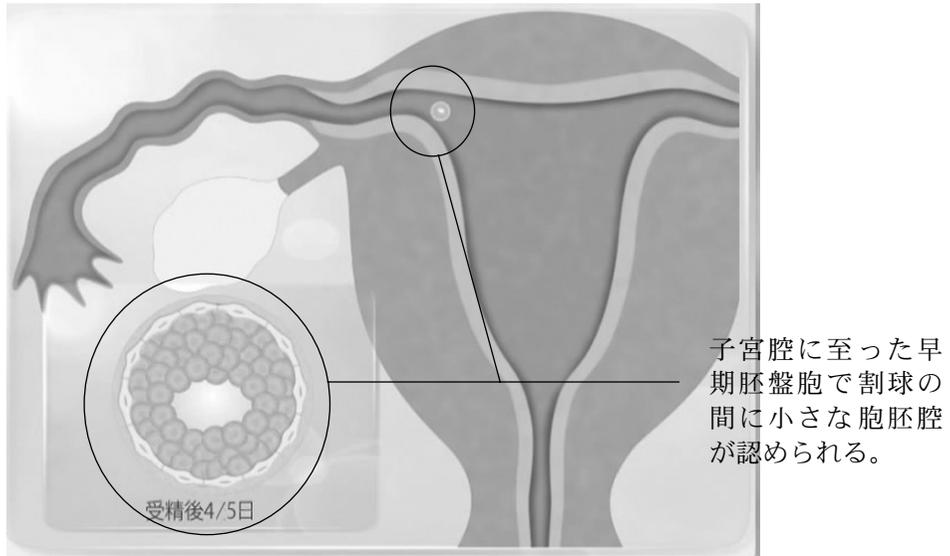
受精 3 日後の 8 細胞期胚



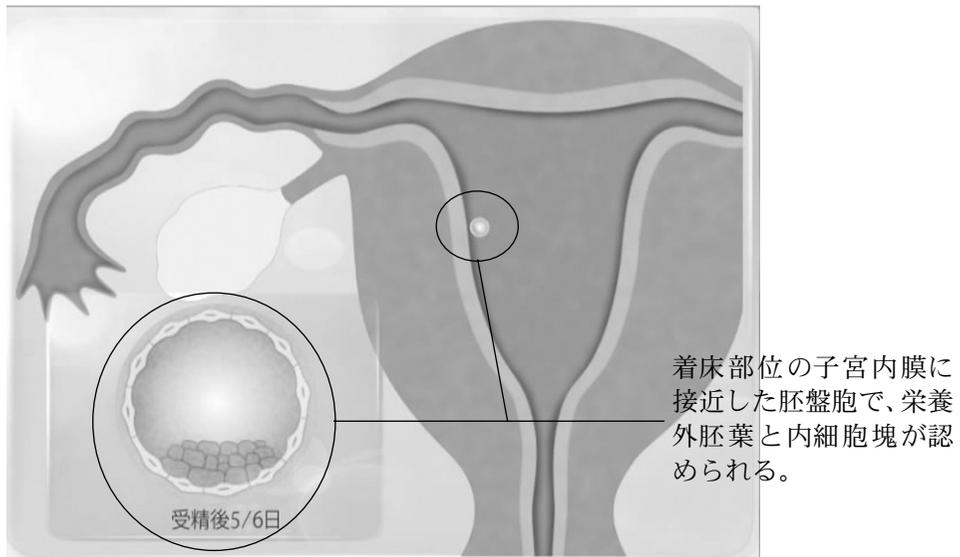
受精 4 日後の 桑実期胚



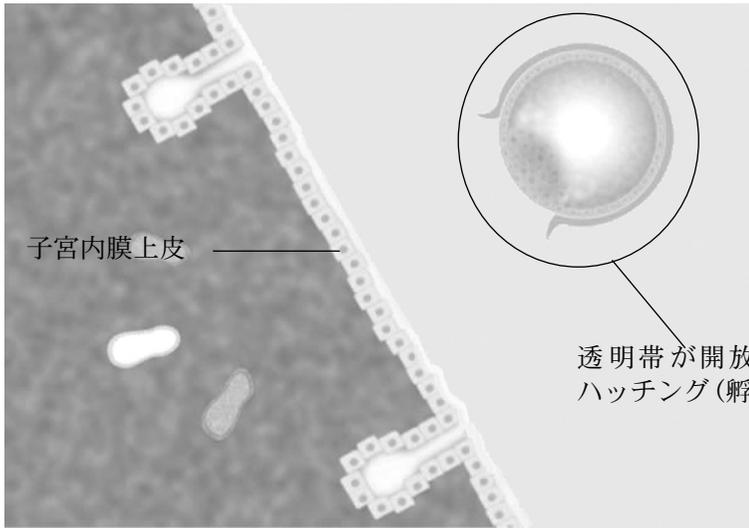
受精 4/5 日後の早期胚盤胞



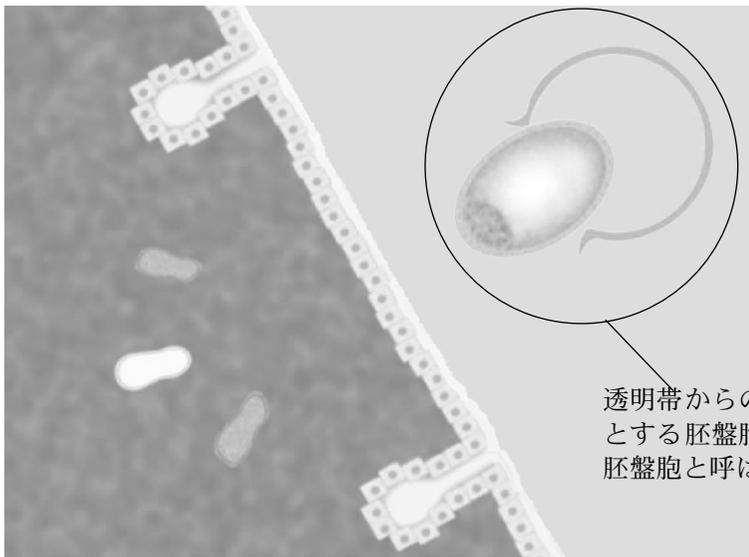
受精 5/6 日後の胚盤胞



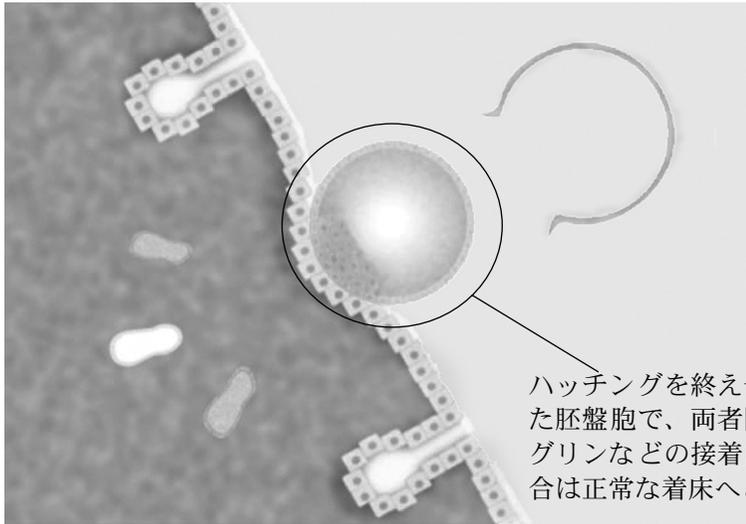
ハッチングが開始された透明帯が開放された胚盤胞



ハッチングを終えようとする胚盤胞

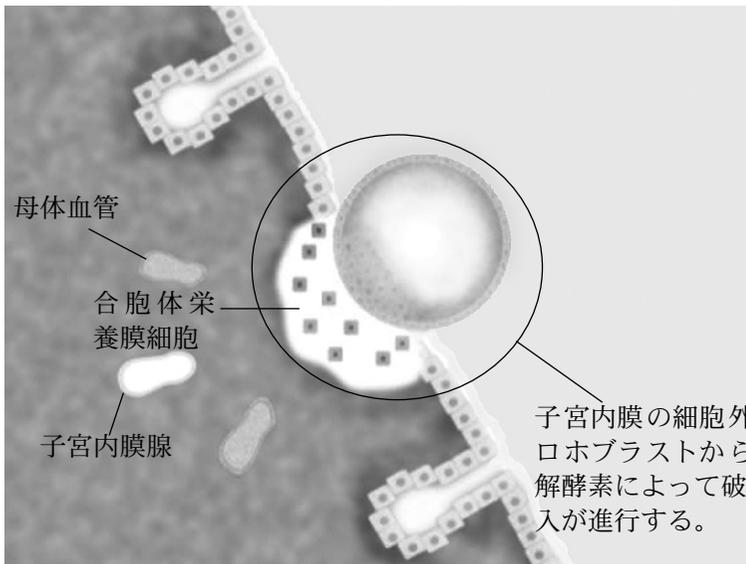


子宮内膜と接着したハッチングを終えた胚盤胞



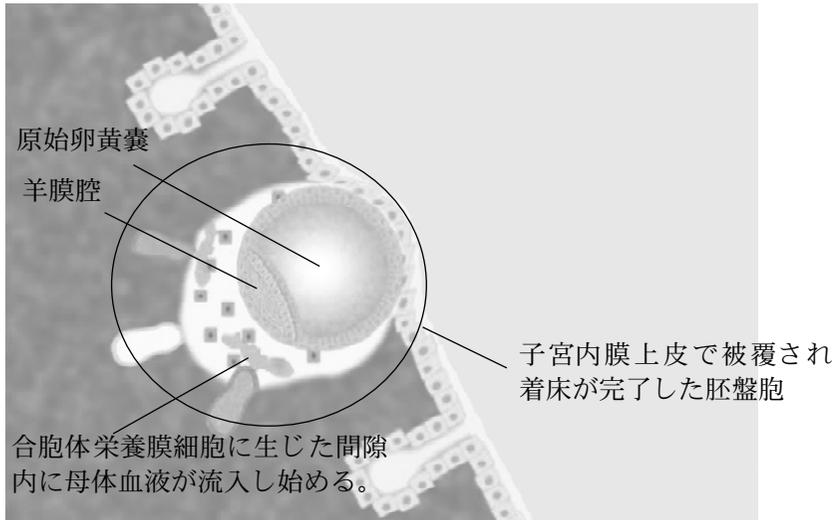
ハッチングを終え子宮内膜と接着した胚盤胞で、両者間で適切なインテグリンなどの接着因子が発現した場合は正常な着床へと進行する。

子宮内膜への進入を開始した胚盤胞

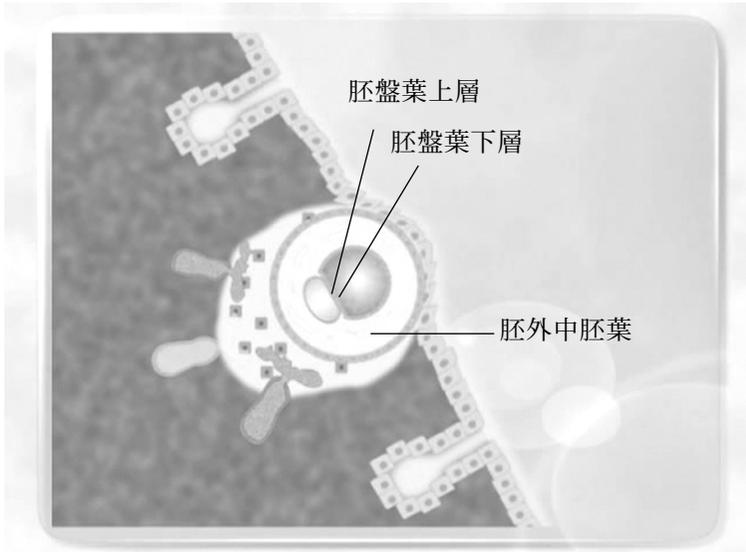


子宮内膜の細胞外マトリックスがトロホプラストから分泌された蛋白分解酵素によって破壊され、胚盤胞の進入が進行する。

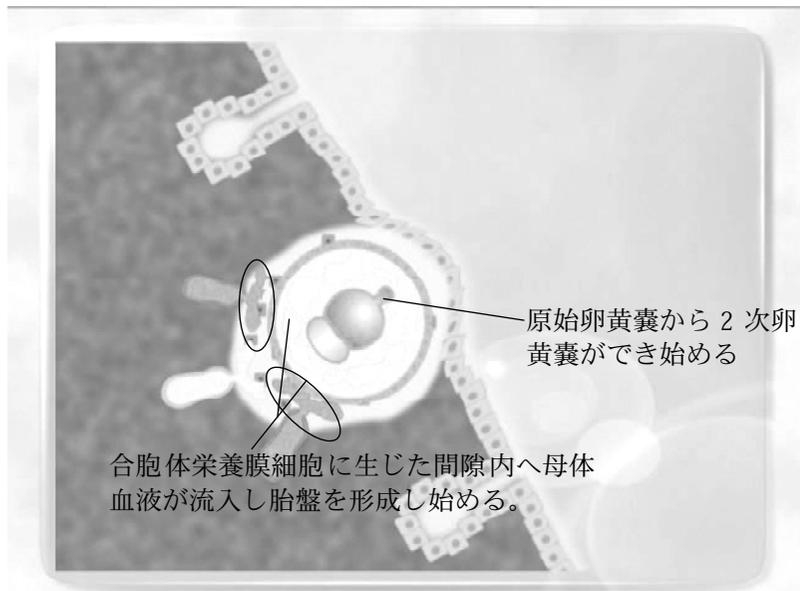
子宮内膜への進入が完了し内細胞塊の分化と胎盤の形成が開始される。



発生 2 週における 2 層性胚盤が形成され、内細胞塊の分化が進む。



原始卵黄囊が2つの腔に分かれ始め、合体栄養膜細胞に生じた間隙内へ母体血液が流入し胎盤を形成し始める。



精子形成と精子の移送

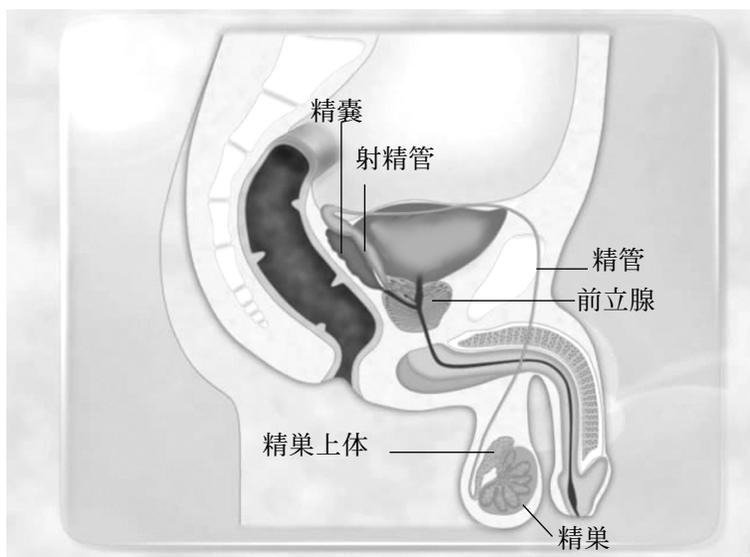
精巣内の精細管で精子は形成され、それが精巣上部、精管、射精管を経て精嚢および前立腺からの分泌液を交え精液となって射精される。

妊娠成立には腔内に数千万から数億個の運動性が良好な正常な形態を示す精子が射精されることが必要である。腔内の酸性の環境は精子にとって望ましくなく、精子はアルカリ性の水様透明な粘液で満たされた頸管内へ遊泳し進入する。頸管内へ進入した精子は一段と運動性を増し、さらに深部の子宮腔内へと遡上する。

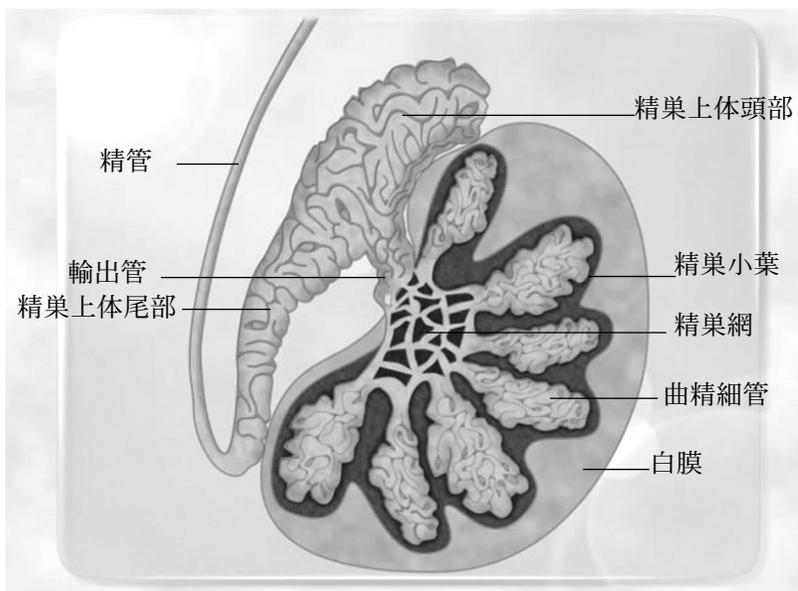
精子が子宮内を遡上する過程で受精能力を獲得する。射精したばかりの精子は受精能力はないことが知られている。精子はさらに子宮内腔から卵管の中を遊泳し、その腹腔側の出口に近いところで卵巣から放出される卵を待つ。

腔から卵管膨大部までに大部分の精子は脱落し、極めて良好な数十から多くても数百の精子のみが卵管膨大部付近まで達することができる。

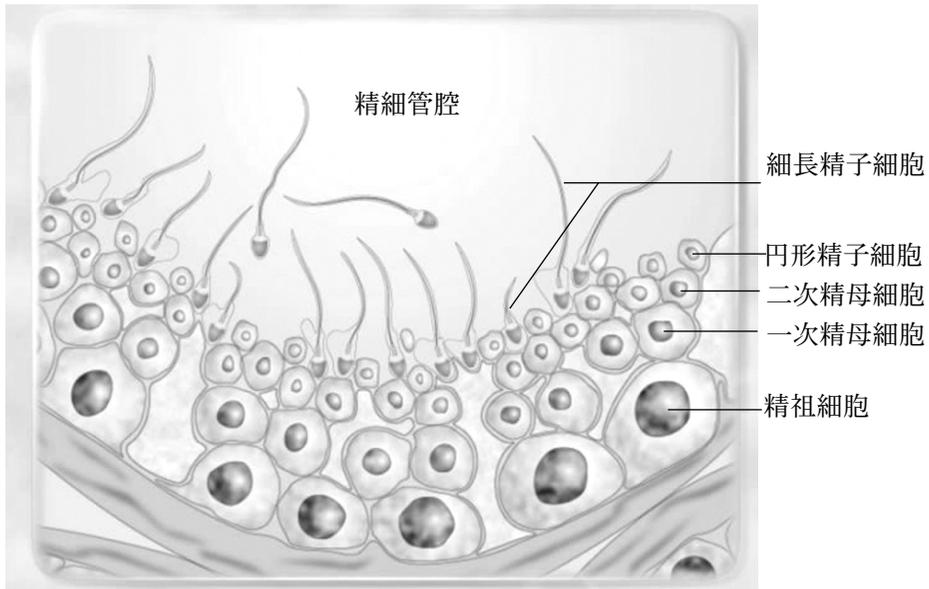
男性の内性器の模式図



精巣の形態

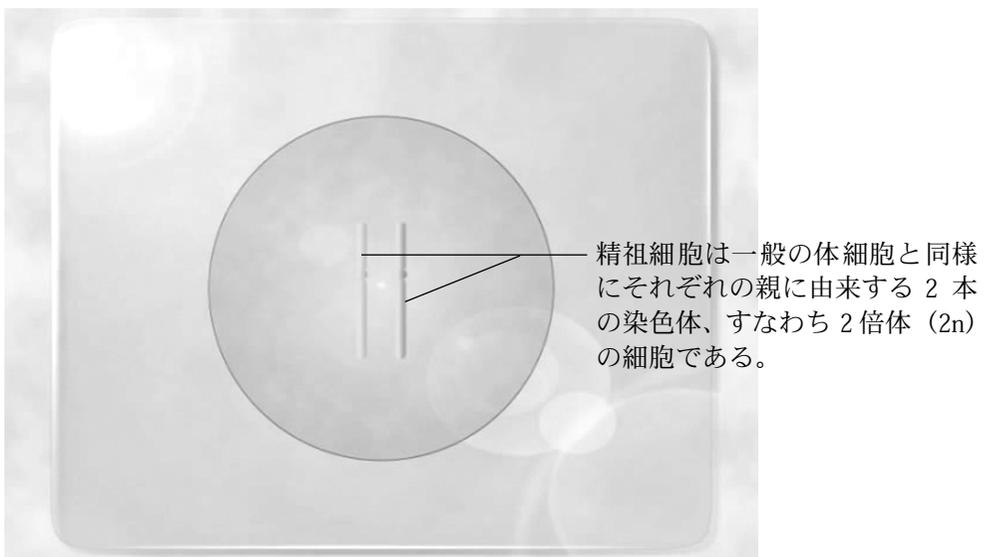


精細管の断面図

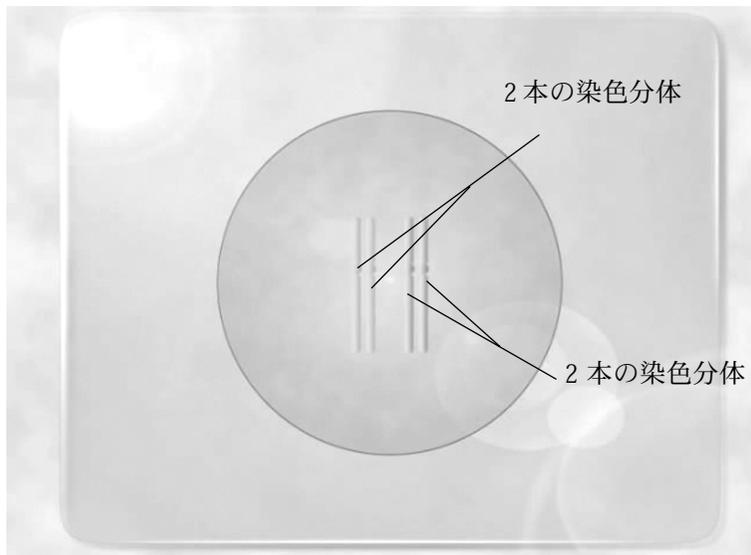


精祖細胞は旺盛な細胞分裂により増殖し、一日当たり 1 億個もの精子を産生するもととなる細胞を生み出す。精祖細胞から一次精母細胞→二次精母細胞→円形精子細胞→細長精子細胞を経て精子が形成される。精子は精細管の蠕動運動によって精巣上体へ送られる。

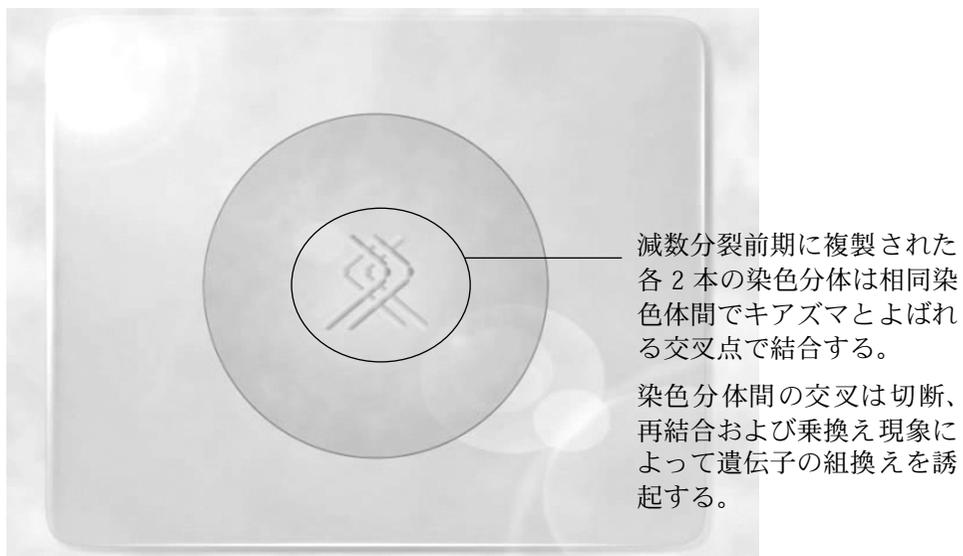
精子形成過程における減数分裂を示す模式図



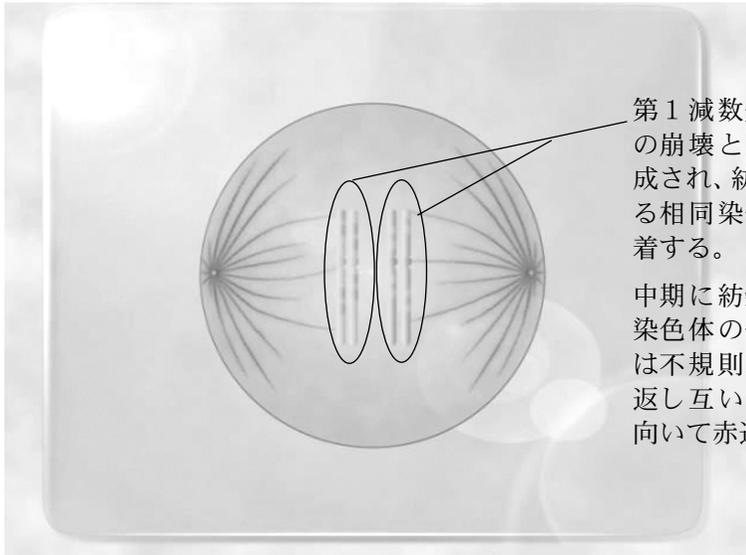
一次精母細胞に分化し減数分裂開始に先立ち2本の染色体がそれぞれ複製され2本の染色分体となる。4本の染色体を合わせるとDNAの量は $4n$ に相当する。



一次精母細胞に認められる減数分裂前期における4本の染色分体間の交叉と組み替え



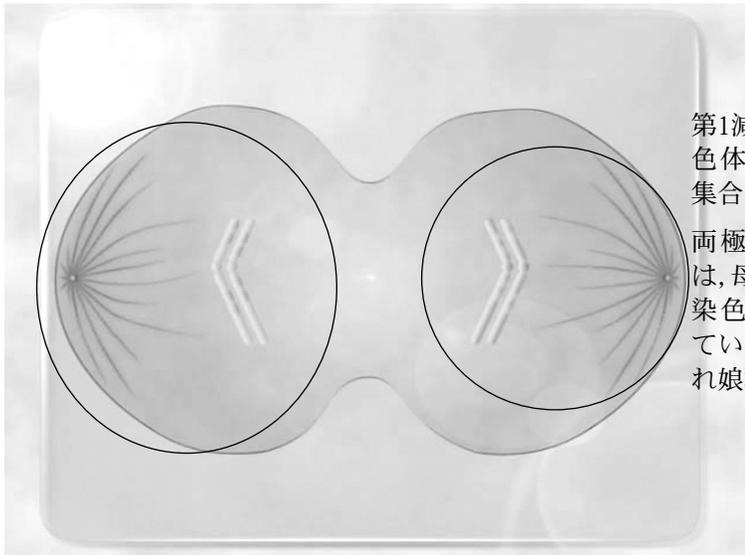
一次精母細胞に認められる染色体の移動



第1減数分裂前中期に核膜の崩壊と同時に紡錘体が形成され、紡錘糸が対合している相同染色体の動原体に付着する。

中期に紡錘体が完成し相同染色体のそれぞれの動原体は不規則な往復運動を繰り返し互いにそれぞれの極を向いて赤道板上に並列する。

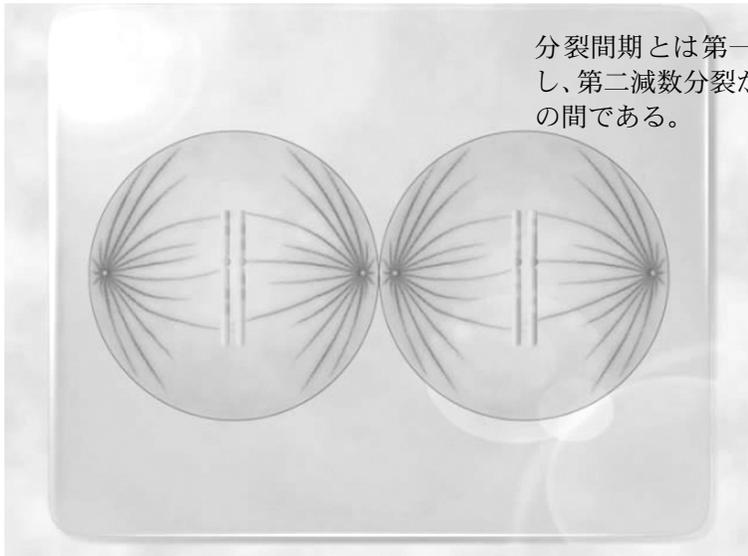
第1減数分裂終期に染色体はそれぞれ両極に集合し最終的に細胞は二分される。



第1減数分裂終期には染色体はそれぞれ両極に集合する。

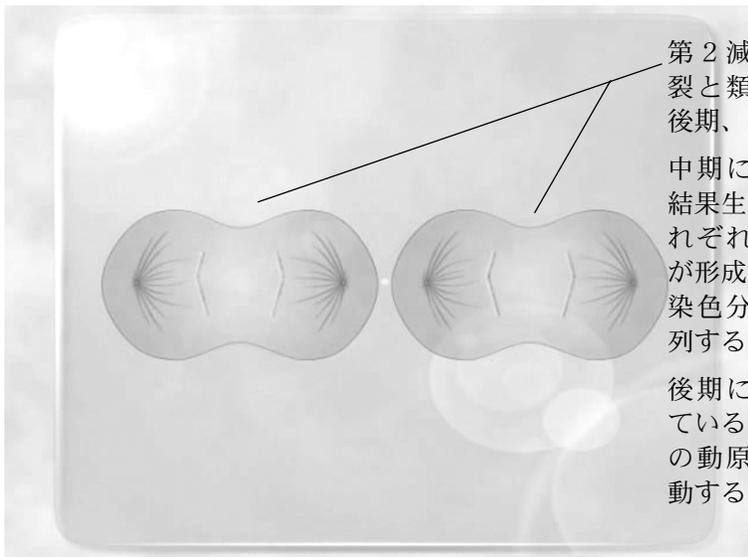
両極に到達した染色体は、母細胞が担っていた染色体数の半数となっている。集合後、それぞれ娘核を形成する。

第1減数分裂が終了し二次精母細胞が形成される。



分裂間期とは第一減数分裂が終了し、第二減数分裂が開始されるまでの間である。

二次精母細胞における第2減数分裂

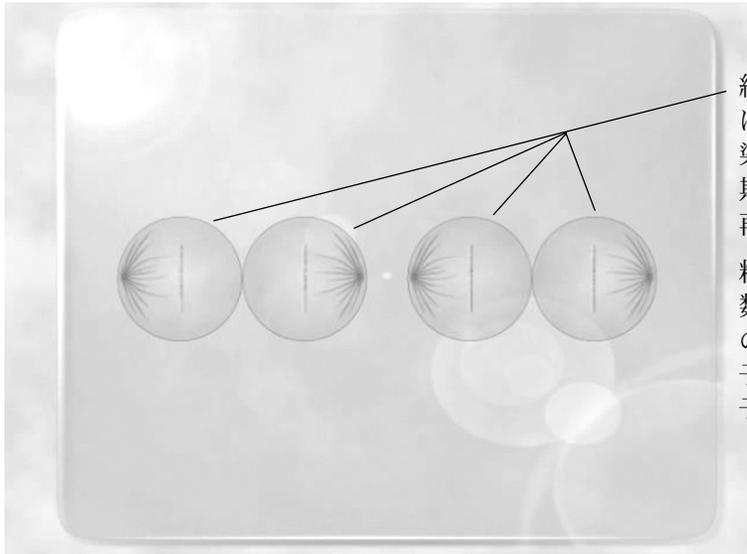


第2減数分裂は体細胞分裂と類似し、前期、中期、後期、終期へと進行する。

中期には第一減数分裂の結果生じた1対の細胞のそれぞれの細胞質に紡錘体が形成され、それぞれ姉妹染色分体は赤道板上に並列する。

後期には染色体を構成している2本の姉妹染色分体の動原体は両極に分離移動する。

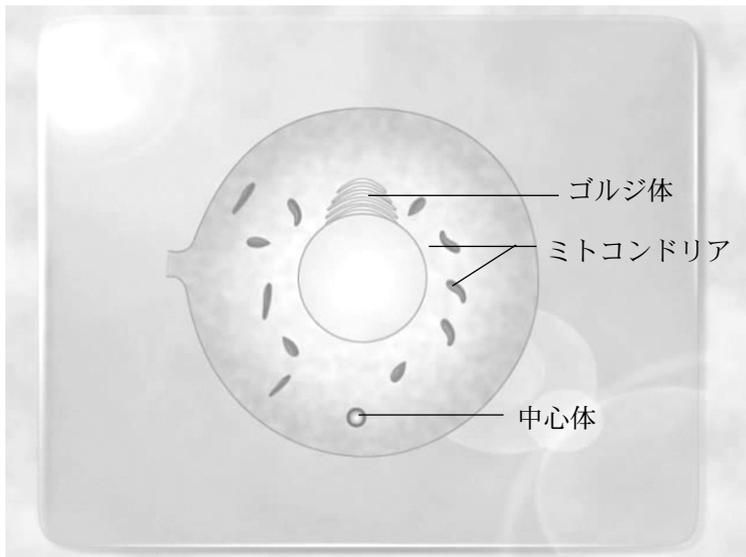
第2減数分裂の完了に伴う4個の精子細胞の形成



終期はそれぞれの極に集合した半数性の染色体は伸展し中期核および細胞膜を再構成する。

精子形成ではこの減数分裂によって4個の精子細胞となり精子完成過程を経て精子となる。

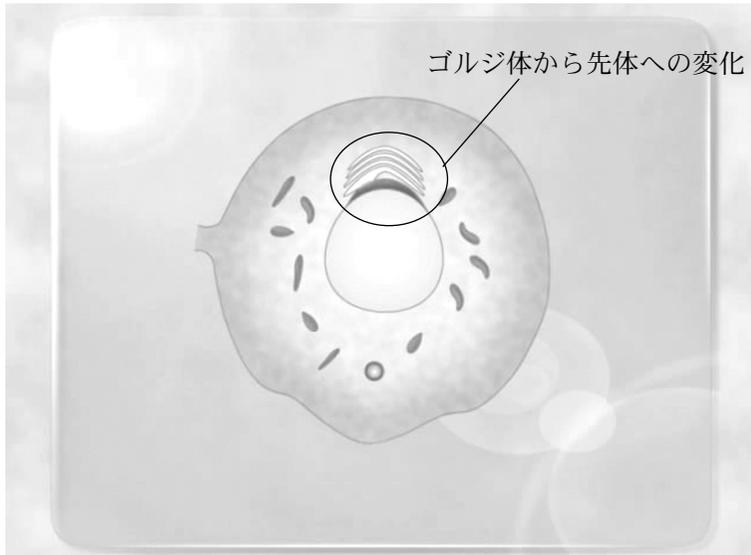
精子細胞から精子への精子完成過程 - 第1段階



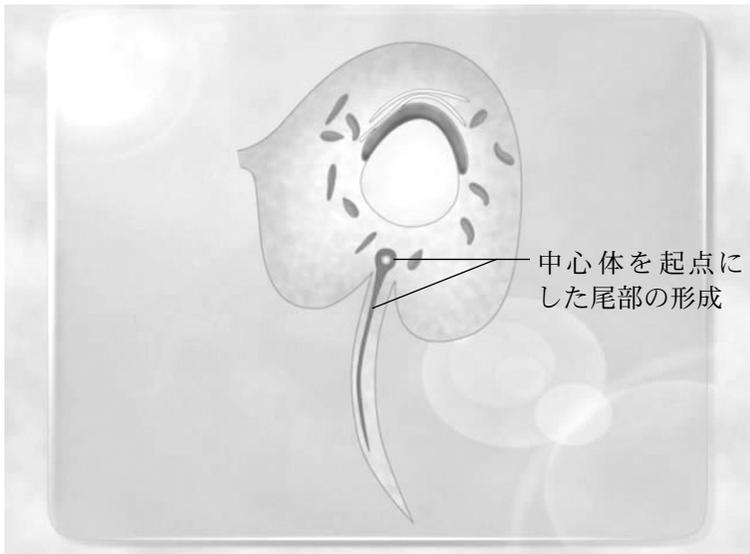
円形精子細胞は染色体のレベルでは半数体の完成された生殖細胞であるが、精子としての形態も機能も備わっていない。

完全な精子となるためには精子完成過程を経て、形態的・機能的に成熟する必要がある。

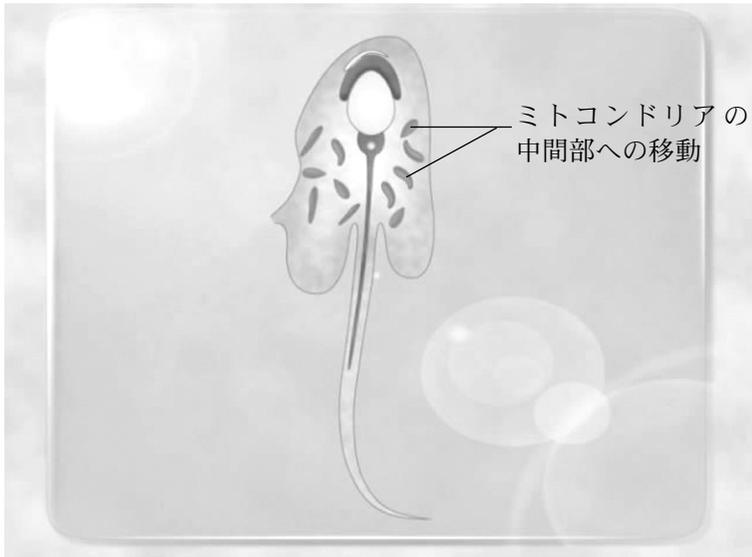
精子細胞から精子への精子完成過程 - 第2段階



精子細胞から精子への精子完成過程 - 第3段階



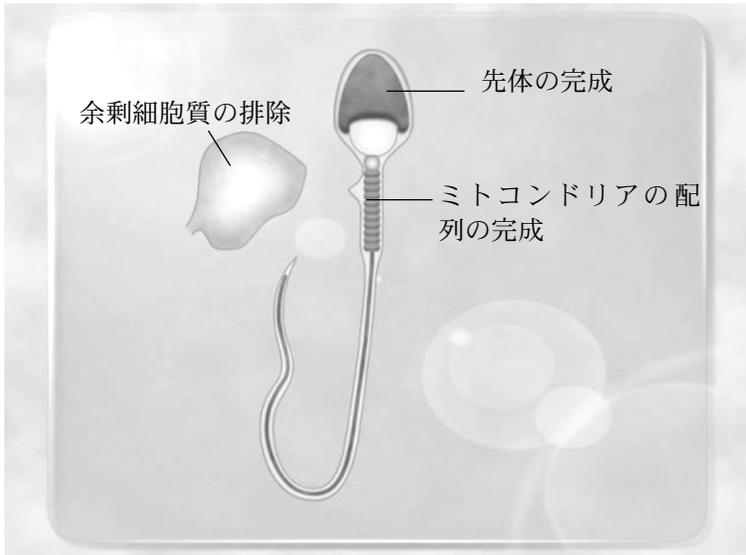
精子細胞から精子への精子完成過程 - 第4段階



精子細胞から精子への精子完成過程 - 第5段階



精子細胞から精子への精子完成過程 - 第6段階



精子細胞から精子への精子完成過程 - 第7段階



おわりに

生殖医療の最終目標は健児の出産であるが、生殖に関わる生理は複雑で未知の部分も多い。今回は「目で見る生殖の流れ：配偶子の形成から出産まで」の正常編として生殖生理 - 生殖内分泌に関わる項目を取り上げたが、次回は異常編として不妊症に関わる項目を取りあげる。

不妊カップルを支援する体外受精コーディネータや不妊カウンセラーの方々に少しでも役立つお話ができれば幸いです。

