

魚類のクローン精子生産技術を開発

～魚類一倍体の新たな有効活用法～

ポイント

- ・致死的一倍体の生殖細胞が、移植先の二倍体生殖腺で正常な精子になることを証明。
- ・一倍体生殖細胞を用いることで遺伝的に同一なクローン精子の生産に成功。
- ・クローン精子を利用した遺伝的に均一な集団は効率的な養殖生産に貢献しうる。

概要

北海道大学大学院水産科学院博士後期課程の長坂剛志氏（当時）、同大学大学院水産科学研究院の藤本貴史教授、愛媛大学南予水産研究センターの斎藤大樹准教授（元北海道大学大学院水産科学研究院）、北海道大学の山羽悦郎名誉教授、荒井克俊名誉教授らの研究グループは、一倍体^{*1}の生殖細胞から遺伝的に同一なクローン精子を形成する技術の開発に成功しました。魚類におけるクローン精子の作出は、遺伝的に均一な養殖魚の種苗生産に貢献するだけでなく、一倍体細胞を利用した新たな育種技術開発への応用が期待されます。魚類の一倍体は胚発生異常により致死性であり、遺伝的に均一な精子を得るためには、従来は人為的染色体倍加により完全同型接合二倍体（倍加半数体^{*2}）とする必要がありました。しかし、完全同型接合二倍体の生存性は極めて低いため養殖への応用には至りませんでした。

研究グループは、個体としては致死性の一倍体が、細胞としては生存性を示すことに着目しました。一倍体細胞は生存性の二倍体宿主に移植されると、移植先の宿主細胞と同様に分化します。そこで、研究グループは生殖細胞に分化する運命を持つ始原生殖細胞に着目し、一倍体胚の始原生殖細胞を生存性の二倍体宿主に移植することで、一倍体生殖細胞の配偶子への分化能力を解析できると考えました。

体外受精をする魚類では卵や精子の核を紫外線等で簡単に不活性化することができるため、卵あるいは精子の遺伝情報のみを持つ一倍体の胚を誘起することができます。ゼブラフィッシュの一倍体の始原生殖細胞を不妊化した生存性の二倍体に移植してキメラを作出したところ、このキメラでは一倍体生殖細胞を持つ精巣が形成され、成熟したオスのキメラからは一倍体の生殖細胞に由来する受精能力を持つ精子が形成されました。そして、遺伝解析より一倍体生殖細胞に由来する精子は遺伝的に全く同じであることが明らかとなりました。

本研究で開発したクローン精子生産技術では生殖系列キメラ法を使用するため、一倍体生殖細胞を移植する宿主として成長が早い個体や病気に強い個体を用いることで、従来の完全同型接合二倍体の低い生存性を克服し、遺伝的に同一のクローン配偶子の効率的生産が可能となりました。

本研究成果は、2025年1月6日（月）公開の *Biology of Reproduction* 誌に掲載されました。



【背景】

世界的な水産物の需要の高まりによって、養殖生産が飛躍的に増加しています。養殖業の生産効率を高めるため、生育環境や飼料の改良が行われていますが、最も生産効率を上昇させるのは養殖魚種の育種（品種改良）です。そのため、これまで育種は様々な魚種で行われ養殖に利用されてきました。育種された品種（系統）の養殖利用においては、生産物の大きさなどのバラツキが少ない、遺伝的に均一な種苗が求められてきました。

これまで、魚類では配偶子や受精卵の染色体セットを操作する染色体操作法（図 1）によって遺伝的に均一な種苗の作出が試みられてきました。その中でも、遺伝的に同一の染色体を 2 組持つ完全同型接合二倍体（倍加半数体）は遺伝的に同一な配偶子を生産するため、既に植物では F1 種苗の作出に用いられており、ヘテロシス（雑種強勢）を示す優れた種苗の供給による農業生産の向上に大きく貢献してきました。しかし、魚類では染色体操作法による倍加半数体の作出は理論的には可能でしたが、生存性を下げる潜性有害遺伝子の影響などによって、遺伝的に同一な配偶子の生産は困難でした。

研究グループは、倍加半数体の元となる一倍体の生殖細胞に着目しました。魚類を含む多くの脊椎動物は母親と父親のそれぞれのゲノムを持つ二倍体ですが、一倍体は生存に必要な一つのゲノムしか持たないため個体としては生存できません（図 2）。しかし、一倍体の細胞は生存可能な個体に移植されると、移植先の環境で生存可能です。また、哺乳類の ES 細胞では一倍体は自然と二倍体になることが知られています。そのため、一倍体由来の生殖細胞が二倍体の生殖腺の中で二倍体化することで倍加半数体の生殖細胞となり、遺伝的に同一のクローン配偶子を形成するのではないかと考えました。

【研究手法】

小型の実験モデル魚種であるゼブラフィッシュにおいて、母親由来のゲノムしか持たない雌性発生^{*3}一倍体を染色体操作法によって作出しました。その後、致死性の一倍体のドナーから生殖細胞の元となる始原生殖細胞を採取し、宿主自身の生殖細胞を持たない二倍体へと一倍体の始原生殖細胞を移植することによって生殖系列キメラ^{*4}を作出しました（図 3）。その後、成熟した生殖系列キメラが精子を生産することを確認し、産出された精子の遺伝的な特徴を検証しました。

【研究成果】

致死性の一倍体の始原生殖細胞は二倍体宿主の生殖腺へと移動することが分かりました（図 2）。そして、一倍体の生殖細胞を移植された生殖系列キメラのオスは発達した精巣を持ち、受精能力を持つ精子を産出しました（図 3、4）。そして、この精子に由来する子孫の遺伝解析によって、この精子は一倍体のドナーに由来すること、1 個体の生殖系列キメラから産出される精子は、全て遺伝的に同一なクローンであることが明らかとなりました。すなわち、本研究で開発されたクローン精子生産技術を用いることで、養殖対象種の有用な品種において遺伝的に同一な精子の生産が可能になることが考えられます。

【今後への期待】

従来、魚類で遺伝的に同一な配偶子を得るためには倍加半数体を作成する必要がありました。本研究で開発したクローン精子生産技術では生殖系列キメラ法を使用するため、一倍体生殖細胞を移植する宿主に、成長が早い個体や病気に強い個体を用いることで、従来の倍加半数体の低い生存性を克服し、効率的に遺伝的に同一の配偶子生産が可能となります。

現時点では一倍体生殖細胞から精子の生産が確認できましたが、本手法によって卵の生産が確立さ

れば、効率的な F1 雑種の作出が可能となるため、有用な養殖用種苗の作出につながります。本研究により、優れた種苗が養殖に用いられ、世界の食料供給に貢献することが期待されます。

【謝辞】

本研究成果は、日本学術振興会科学研究費助成事業（科研費）基盤研究 A（課題番号：JP16H02564、JP24H00516）、生物系特定産業技術研究支援センター（BRAIN）の助成を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Isogenic fish sperm produced by transplanting gynogenetic haploid-derived germ cells (雌性発生半数体の生殖細胞移植による遺伝的に同一な魚類精子の生産)
著者名	長坂剛志 ¹ 、藤本貴史 ¹ 、山羽悦郎 ² 、斎藤大樹 ¹ 、荒井克俊 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院水産科学研究院、 ² 北海道大学北方生物圏フィールド科学センター）
雑誌名	Biology of Reproduction（生殖生物学の専門誌）
DOI	10.1093/biolre/ioaf001
公表日	2025年1月6日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院水産科学研究院 教授 藤本貴史（ふじもとたかふみ）

T E L 0138-40-5536 メール fujimoto@fish.hokudai.ac.jp

U R L <https://www2.fish.hokudai.ac.jp/faculty-member/takafumi-fujimoto/>
<https://researchmap.jp/TFujimoto>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

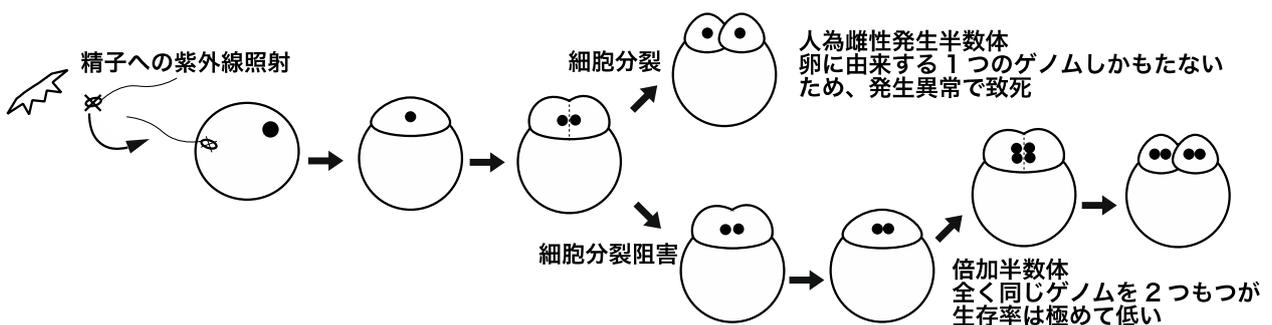


図 1. 染色体操作による一倍体の作出と完全同型接合二倍体（倍加半数体）の作出方法。

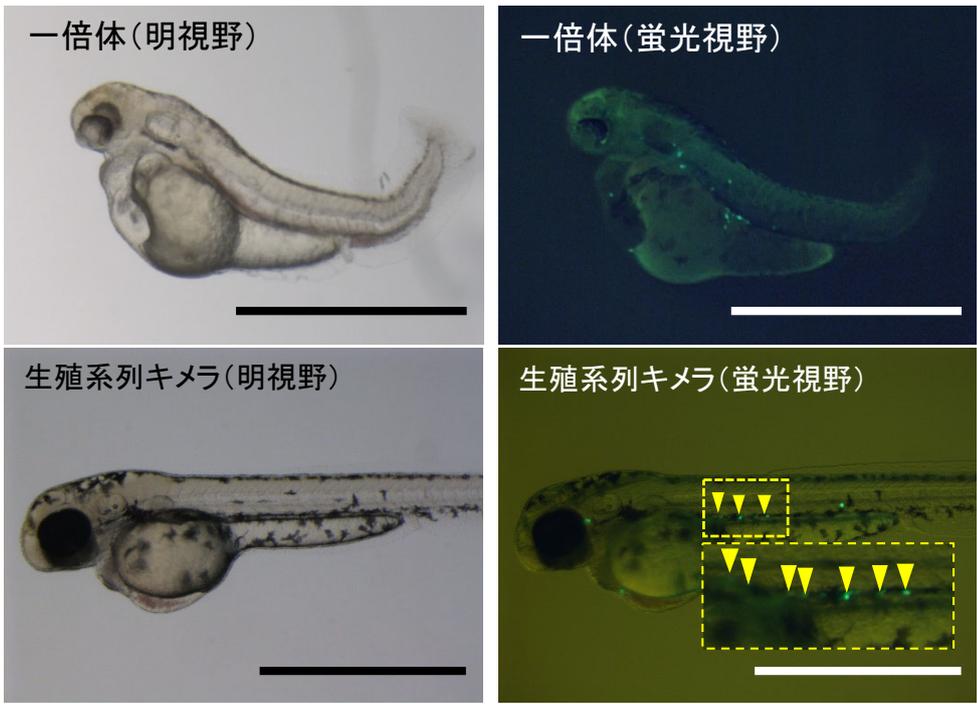


図 2. 奇形化による致死性一倍体の胚（上）と一倍体の生殖細胞を移植した生殖系列キメラ（下）。生殖系列キメラには一倍体胚に由来する緑色の蛍光細胞が観察される。

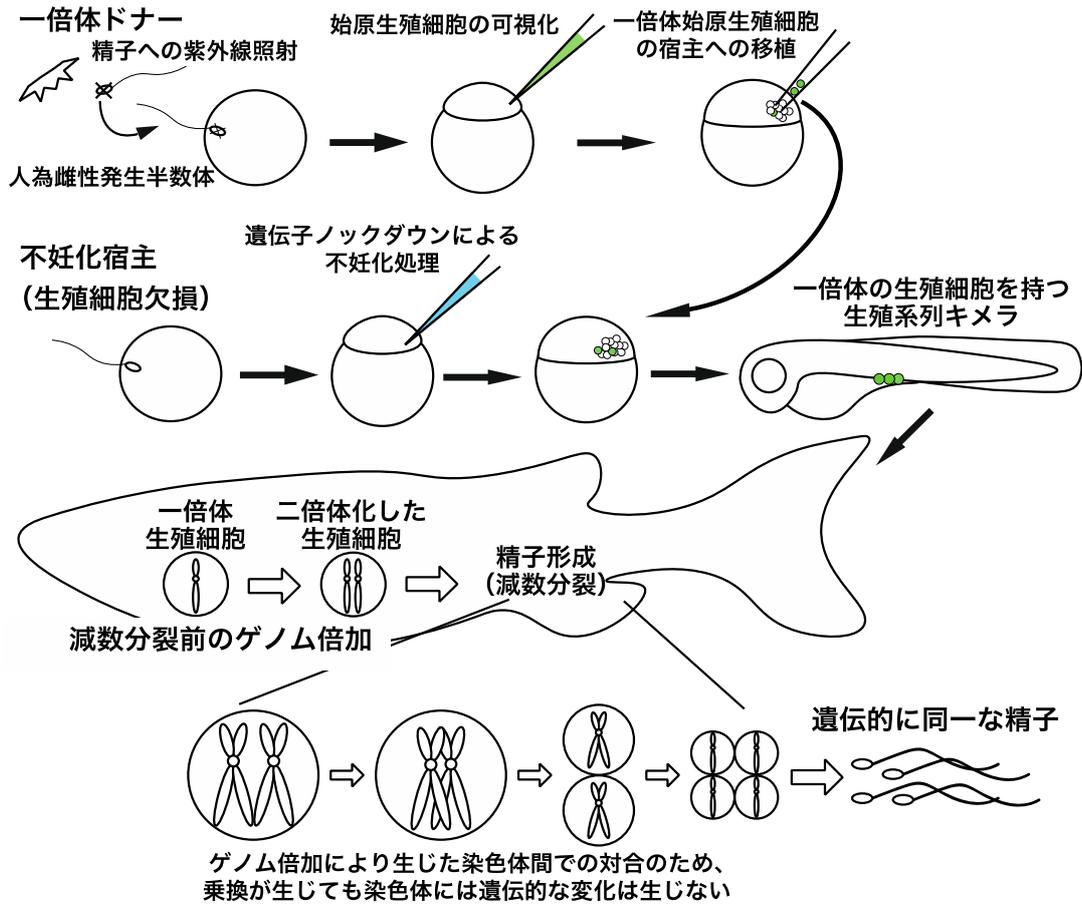


図 3. 本研究における一倍体ドナーと不妊化宿主を用いた生殖系列キメラの作出概要と、生殖系列キメラにおいて一倍体生殖細胞から遺伝的に同一な精子形成までの想定されるプロセス。

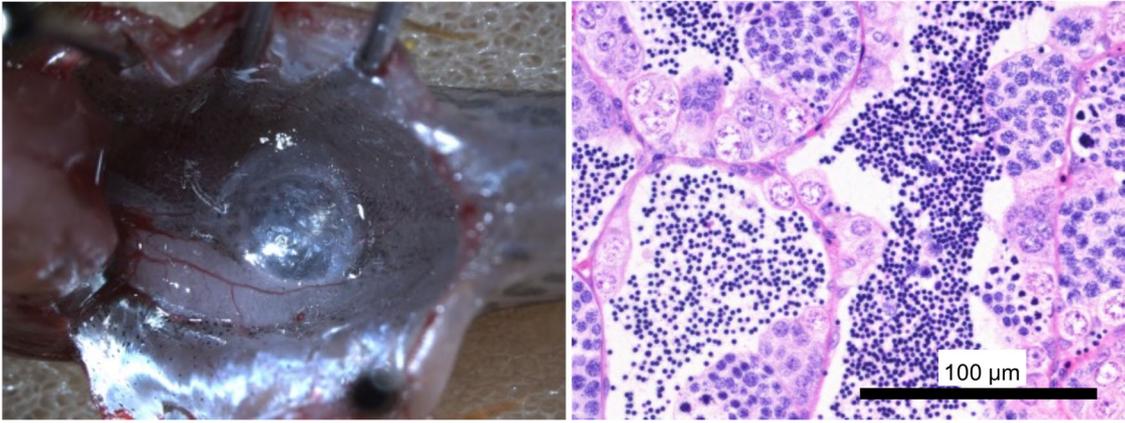


図 4. 一倍体生殖細胞を持つ生殖系列キメラで形成された精巣（左）と精巣内で観察された精子。

【用語解説】

- *1 一倍体 … 多くの生物は母親と父親の両方に由来する 2 セットの染色を持つ二倍体であるが、どちらかの 1 セットの染色体のみを持つ個体を一倍体という。半数体、単数体ともいう。
- *2 倍加半数体 … 一倍体として誘起された個体の染色体を倍加し、二倍体 (2n) と同じ染色体数を持つ個体のこと。そのため、同一の遺伝子型を持つホモ接合体になる。
- *3 雌性発生 … 卵由来の染色体セットだけを持つ個体発生の様式を指す。魚類における雌性発生では、精子による刺激や精子に由来する中心体が胚発生に必要となる。魚類で人為的に雌性発生を誘起するためには、紫外線等で核を破壊した（しかし、運動能力があり卵の刺激には寄与する）精子を受精に利用する。
- *4 生殖系列キメラ … 生殖腺が宿主とは遺伝的に異なる個体あるいは宿主とは異なる種から移植された生殖細胞によって構成される状態の個体のこと。