

日本学士院賞 受賞者 佐藤英明



専攻学科目 家畜繁殖学

生年	昭和二十三年	四月	京都大学農学部農学科卒業
略歴	昭和四六年	三月	京都大学農学部農学科卒業
	同 四八年	三月	京都大学大学院農学研究科修士課程修了
	同 五四年	一月	農学博士
	同 六三年	五月	京都大学農学部助教授
	平成 四年	四月	東京大学医科学研究所助教授
	同 九年	四月	東京大学大学院農学研究科教授 (平成二五年三月まで)
	同 二〇年	四月	東北大学 Distinguished Professor (平成二三年三月まで)
	同 二五年	四月	東北大学名誉教授
	同 二五年	四月	(独) 家畜改良センター理事長 (現在に至る)

農学博士佐藤英明氏の「哺乳動物における 卵子形成の制御機構に関する研究」に 対する授賞審査要旨

受精初期過程の解明、優良家畜の効率生産、ヒト不妊症治療への臨床応用などを主目的として一九七〇年代前後から世界各国で、各種の哺乳動物で体外受精に関する研究が活発に行われるようになった。受精には、受精能獲得精子と完全成熟卵子の準備が必須であるが、当時、生体卵巣内での卵子形成・成熟、体外に取り出された未成熟卵子の成熟培養のいずれについても基礎研究や技術開発は緒についた段階であった。

このような状況下で、佐藤英明氏は、卵子形成、特に卵巣内での選択的卵子形成及び卵子成熟の制御機構を解明するとともに、基礎研究の成果を踏まえて、卵胞発育誘起法や卵巣卵子の体外成熟法の開発に貢献した。

I 卵胞発育の制御機構に関する研究

哺乳動物の卵子は卵胞内で発育・分化を経て成熟する。この過程

を卵子形成と呼ぶが、いずれの種でも卵巣内に多数の卵母細胞が存在し、そのうちごく少数が選択されて卵子形成過程に入る。卵子形成とともに進行する卵胞発育は卵胞刺激ホルモン (FSH) によって促進されるが佐藤氏は FSH の作用を修飾し、多数の中から少数の卵子が選抜される過程に関わる三つの因子を発見している。すなわち、卵胞自身が産生分泌する FSH 抑制因子、卵子生存促進因子及び FSH を卵胞に移送する血管網形成に係わる血管増殖因子の発見である。特に FSH 抑制因子はのちにインヒビン発見の端緒となったものである。

血管増殖因子の存在を裏付ける証左として、発育卵胞に伸びる血管網は未発育あるいは退行卵胞に比べてはるかに豊富であって、発育卵胞に高い血管増殖能のあることをマウスで初めて明らかにし、ラット、ブタ及びウシにおいても共通の現象を確認した。一方で、卵胞内で発現・機能する遺伝子ベクターを初めて同定し、これを用いて卵胞内で血管増殖因子を発現させ、卵胞周囲の血管網を増殖させることに成功した。この処理によって、ブタで自然排卵の約五倍数の受精能をもつ卵子を排卵させることに成功した。血管網の増殖が卵胞発育を直接的に促進することを示した世界初の成果として高く評価された。

II 卵子成熟の制御機構に関する研究

卵子形成の最後の過程で卵子は成熟するが、成熟の制御機構の概要は佐藤氏によって初めて明らかにされた。特に卵胞から取り出した卵子は体外培養下で減数分裂を再開するが、この卵子を卵胞から分離した顆粒膜細胞層に接着させると減数分裂再開は誘起されないことをブタにおいて発見した。さらにこの研究を進め、アデノシンやcAMPが強い減数分裂再開抑制作用を示すことを明らかにしている。また、これらの抑制物質はギャップ結合を通過して卵子内へ移動し、卵子内のcAMP量やMAPキナーゼカスケードのリン酸化やリン酸化MAPキナーゼの核内への移動の制御に関連することを明らかにした。また減数分裂再開抑制物質の感作により卵子の受精能及び体細胞初期化能が向上することも明らかにした。

さらに同氏はブタで卵丘膨化と卵子の減数分裂再開の相関を明らかにした。卵丘膨化の過程で卵丘細胞間に蓄積するグリコサミノグリカンの主成分がヒアルロン酸であり、その卵丘細胞に分布するヒアルロン酸の受容体がCD44であると同定した。さらにヒアルロン酸がCD44に結合すると卵子と卵丘細胞間のギャップ結合たんぱく質(コネクシン43)のチロシンリン酸化が誘起され、ギャップ結合が閉鎖され、その結果、顆粒膜細胞層の抑制的影響から卵子が解放されて減数分裂再開が誘起されることを明らかにした。卵丘膨

化と減数分裂再開の相関を明確にした世界初の成果として高く評価された。

以上のように佐藤氏は、実験小動物及びブタ、ウシなど大型家畜も含めて、広く哺乳動物卵巣における卵胞発育、選択的卵子形成の制御機構や卵巣内卵子の成熟機構について形態学、生化学ならびに分子生物学的側面から研究を進め、研究成果の多くが哺乳動物一般に共通することを確かめている。

これらの知見をもとに家畜の卵巣機能の改善、効率の良い卵子の体外成熟培養系の開発によって、家畜の改良増殖に貢献し、一方、臨床面では生体卵巣内での卵子成熟機構を解明したことで、卵巣機能の改善、体内成熟卵子を用いるヒト不妊症の治療にも顕著に貢献している。このように家畜繁殖学、繁殖生物学、生殖医学の発展に寄与するところが大きく、国の内外の多数の賞を受賞するなど、その研究業績と活動は国際的に高く評価されている。

主要な論文目録

- 1) Sato, E., Miyamoto, H., Ishibashi, T., Iritani, A.: Identification, purification and immunohistochemical detection of the inhibitor from porcine ovarian follicular fluid to compensatory ovarian hypertrophy in mice. *J. Reprod. Fertl.*, 54:263-267, 1978
- 2) Sato, E., Iritani, A., Ishibashi, T.: Purification and action sites of a follicle-

- stimulating hormone inhibitor from bovine follicular fluid. *J. Anim. Sci.*, 55:873–877, 1982
- 3) Sato, E., Ishibashi, T., Iritani, A.: Meiotic arresting substance separated from porcine ovarian granulosa cells and hypothetical arresting mechanism of meiosis. In "Intra-ovarian Control Mechanisms", Edited by C.P. Channing and S.J. Segal, pp.161–173, Plenum Press, New York and London, 1982
 - 4) Sato, E., Ishibashi, T., Koide, S.S.: Inducement of blood vessel formation by ovarian extracts from mice injected with gonadotropins. *Experientia*, 38:1248–1249, 1982
 - 5) Sato, E., Koide, S.S.: A factor from bovine granulosa cells preventing oocyte maturation. *Differentiation*, 26:59–62, 1984
 - 6) Sato, E., Wood, H.N., Lynn, D.G., Koide, S.S.: Modulation of oocyte maturation by cyclic adenosine 3',5'-pyrophosphate. *Cell Differ.*, 17:169–174, 1985
 - 7) Sato, E., Koide, S.S.: Follicular fluid constituents influencing spontaneous maturation of cultured mouse oocytes. *Endocrine Res.*, 13:399–405, 1987
 - 8) Sato, E., Koide, S.S.: Biochemical transmitters regulating the arrest and resumption of meiosis in oocytes. *Int. Rev. Cytol.*, 106:1–33, 1987
 - 9) Sato, E., Ishibashi, T., Koide, S.S.: Prevention of spontaneous degeneration of mouse oocytes in culture by ovarian glycosaminoglycans. *Biol. Reprod.*, 37:371–376, 1987
 - 10) Sato, E., Kawamura, N., Ishibashi, T.: Chemicals influencing maturation, activation and degeneration of bovine oocytes in culture. *J. Dairy Sci.*, 71:3482–3488, 1988
 - 11) Sato, E., Matsuo, M., Miyamoto, H.: Meiotic maturation of bovine oocytes in vitro: Improvement of meiotic competence by dibutyryl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. *J. Anim. Sci.*, 68:1182–1187, 1990
 - 12) Sato, E., Miyamoto, H., Koide, S.S.: Hyaluronic acid-like substances from mouse ovaries with angiogenic activity. *Z. Naturforsch.*, 45c:873–880, 1990
 - 13) Sato, E., Miyamoto, H., Koide, S.S.: Glycosaminoglycans in porcine follicular fluid promoting viability of oocytes in culture. *Mol. Reprod. Dev.*, 26:391–397, 1990
 - 14) Miyamoto, Y., Nakayama, T., Haraguchi, S., Miyamoto, H., Sato, E.: Morphological evaluation of microvascular networks and angiogenic factors in the selective growth of oocytes and follicles in the ovaries of mouse fetuses and newborns. *Develop. Growth Differ.*, 38:291–298, 1996
 - 15) Sato, E., Tanaka, T., Takeya, Y., Miyamoto, H., Koide, S.S.: Ovarian glycosaminoglycans potentiate angiogenic activity of epidermal growth factor in mice. *Endocrinology*, 128:2402–2406, 1991
 - 16) Sato, E., Inoue, M., Toyoda, Y.: Morphological profiles of mouse ovarian follicles: extensive accumulation of a strongly negative-charged substance at specific foci in follicular tissue during oocyte maturation. *Arch. Histol. Cytol.*, 56:293–302, 1993
 - 17) Nakayama, T., Inoue, M., Sato, E.: Effect of oocyteectomy on glycosaminoglycan composition during cumulus expansion of porcine cumulus-oocyte complexes cultured in vitro. *Biol. Reprod.*, 55:1299–1304, 1996
 - 18) Inoue, M., Naito, K., Nakayama, T., Sato, E.: Mitogen-activated protein kinase translocates into the germinal vesicle and induces germinal vesicle breakdown in porcine oocytes. *Biol. Reprod.*, 58:130–136, 1998
 - 19) Jiang, J. Y., Miyoshi, K., Umezumi, M., Sato, E.: Superovulation of immature hypothroid rdw rats by thyroxine therapy and the development of eggs after in vitro fertilization. *J. Reprod. Fertil.*, 116:19–24, 1999
 - 20) Jiang, J. Y., Macchiarelli, G., Miyabayashi, K., Sato, E.: Follicular microvasculature in the porcine ovary. *Cell Tissue Res.*, 310:93–101, 2002
 - 21) Kimura, N., Komuro, Y., Miyoshi, K., Matsumoto, H., Sato, E.: Expression of hyaluronan synthases and CD44 messenger RNAs in porcine cumulus-oocyte complexes during in vitro maturation. *Biol. Reprod.*, 66:707–717, 2002

- 22) Yokoo, M., Miyabayashi, Y., Neganuma, T., Kimura, N., Sasada, H., Sato, E.: Identification of hyaluronic acid–binding proteins and their expressions in porcine cumulus–oocyte complexes during in vitro maturation. *Biol.Reprod.*, 67:1165–1171, 2002
- 23) Jiang, J.Y., Macciarelli, G., Tsang, B.K., Sato, E.: Capillary angiogenesis and degeneration in bovine ovarian antral follicles. *Reproduction*, 125:211–223, 2003
- 24) Shimizu, T., Jiang, J.Y., Iijima, K., Miyabayashi, K., Ogawa, Y., Sasada, H., Sato, E.: Induction of follicular development by direct single injection of vascular endothelial growth factor gene fragments into the ovary of miniature gilts. *Biol.Reprod.*, 69:1388–1393, 2003
- 25) Shimizu, T., Miyabayashi, Y., Yokoo, M., Hoshino, Y., Sasada, H., Sato, E.: Molecular cloning of porcine growth differentiation factor 9 (GDF–9) cDNA and its role in early folliculogenesis: direct ovarian injection of GDF–9 gene fragments promotes early folliculogenesis. *Reproduction*, 128:537–543, 2004
- 26) Yokoo, M., Sato, E.: Cumulus–oocyte complex interactions during oocyte maturation. *Int.Rev.Cytol.*, 235:251–291, 2004
- 27) Shimizu, T., Iijima, K., Ogawa, Y., Miyazaki, H., Sasada, H., Sato, E.: Gene injections of vascular endothelial growth factor (VEGF) and growth differentiation factor–9 (GDF–9) stimulate ovarian follicular development in immature female rats. *Fertil.Steril.*, 89(suppl.1):1563–1570, 2008
- 28) Hoshino, Y., Sato, E.: Protein kinase B (PKB/Akt) is required for the completion of meiosis in mouse oocytes. *Dev.Biol.*, 314:215–223, 2008
- 29) Tunjung, W.A.S., Yokoo, M., Miyake, Y., Hoshino, Y., Sato, E.: Effect of hyaluronan to inhibit caspase activation in porcine granulosa cells. *Biochem. Biophys.Res. Commun.*, 382:160–164, 2009
- 30) Hiradate, Y., Ohtake, J., Hoshino, Y., Tanemura, K., Sato, E.: Adrenomedullin: A possible regulator of germinal vesicle breakdown. *Biochem. Biophys. Res.*