

Endocrinological and Biotechnological Control of Body Growth and Reproduction in Domestic Animals

食資源動物生産、特に個体サイズの 内分泌学的並びに遺伝子工学的制御

プロジェクトリーダー 西 原 真 杉

東京大学

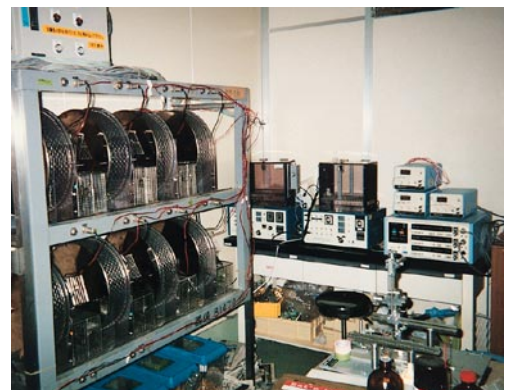
大学院農学生命科学研究科 教授



1. 研究の目的

現在の私たちの生活の中で、食糧や服飾素材をはじめとして動物由来の生産物は必要不可欠なものとなっています。とりわけ、生活水準の向上と動物性蛋白質の摂取量には高い相関がありますが、人口問題や環境問題が深刻さを増す状況下では、限りある動物資源をより効率的に活用することが求められます。動物の持つ潜在的な能力を最大限に引き出すためには、動物の生理機能を詳しく調べ、それを制御する方法を開発する必要があります。特に、生体における様々な機能の制御中枢としての脳の働きを知ることは重要で、近未来の動物産業においても、脳機能の理解およびその制御を基盤とした動物生産、飼養管理、動物福祉などの概念が急速に普及するものと考えられます。

本プロジェクトは、動物の生殖および成長に焦点を当て、それらを支配している脳や内分泌系の仕組みを分子レベルで解明し、遺伝子工学的手法等を用いてその機能を人為的に制御することにより、動物の繁殖効率や個体サイズを制御する新しい手法を開発しようとするものです。基礎的実験を遺伝子を導入あるいは破壊したラット、マウスを多用して進めるとともに、食資源動物への遺伝子導入の隘路を克服するような新技術の開発を図り、最終的には画期的な動物生産の質的、量的改善のための方法論を確立することを目的としています。



2. 研究の内容

動物の成長や生殖は、成長ホルモンや性腺刺激ホルモンなどにより調節されていますが、これらのホルモンの分泌は脳の視床下部と呼ばれる領域により制御されています。私たちは視床下部の神経機構を多角的なアプローチで解析するとともに、成長ホルモン遺伝子についてもその導入遺伝子としての有用性の解析を行っています。

(1) 視床下部神経機構の解析

視床下部は成長ホルモン分泌パターン、摂食量、自発運動量、種々の自律神経活動などを制御することにより動物の成長や代謝、脂肪蓄積に影響を与えています。私たちは動物の本能的走行運動を支配する「走行ニューロン」を視床下部腹内側核に同定したほか、このニューロン群と摂食量調節機構や自律神経活動調節機構などの神経回路網の関連を実証するとともに、これらの回路網の機能発現に影響を与える遺伝子を探索しています。一方、視床下部は性腺刺激ホルモン分泌の調節や性行動の発現を介して生殖を制御していますが、その機能が雌雄で異なるためホルモン分泌パターンや行動パターンに雌雄差が生じます。このような視床下部機能の雌雄差は、周生期に精巣から分泌されるアンドロジェンが脳内で代謝されて生成されるエストロジェンによって誘導されますが、私たちはこのエストロジェンの作用はグラニユリンというペプチドの遺伝子の転写を促進することにより発現することを発見しました。このような視床下部遺伝子の発現を遺伝子工学技術により改変・制御することにより、動物の個体サイズや生殖、あるいは行動を制御できるものと考えられます。

(2) 成長ホルモン遺伝子導入動物の解析

外来遺伝子を動物に導入する一般的な手法は、受精卵の核への DNA の微量注入です。私たちはこの手法により、ヒト成長ホルモン (hGH と略します) 遺伝子を導入して高レベルおよび低レベルの hGH を血中に分泌する 2 系統のトランスジェニックラットを作りました。高レベル系統では体成長の促進、脂肪蓄積の抑制などが認められますが、低レベル系統では意外にも高度の肥満を呈することがわかりました。両系統のラットとも、自分自身の下垂体からの GH 分泌は抑制されており、低レベル系統ではむしろ GH 欠乏症に陥っていることがわかりました。さらに、私たちは導入遺伝子をリポソーム複合体の形で精巣内に投与した後に正常雌と交配させ、産子をトランスジェニック動物として得るという簡便な手法 (TMGT 法) を確立し、hGH 受容体遺伝子を発現するトランスジェニックラットを作出することに成功しました。このラットと低レベル系統のラットとを交配し、hGH と hGH 受容体の両者を発現するバイジェニックラットを作出したところ、低レベル系統で見られた肥満が軽減することが明らかになりました。これらの結果から、GH 遺伝子や GH 受容体遺伝子の適切な組み合わせにより、個体サイズのみならず脂肪の蓄積も制御できることが明らかとなりました。現在、これらの遺伝子を TMGT 法により食資源動物のモデル動物としてシバヤギに導入し、その表現型の解析を行っています。

(3) その他のアプローチ

本プロジェクトではさらに他のメンバーとも協力し、神経細胞分化に関与する胎子脳特異的分子の探索、反芻動物の生殖フェロモン分子の同定とその受容機構の解明、ストレス応答におけるサイトカイン遺伝子の役割、卵巣における血管増殖の制御による生殖効率の向上、などのテーマで研究を行い、動物の持つ機能を理解し、その機能を制御し有効利用する手立を追究しています。

3. 研究の体制等

期 間：1997 年 8 月～2002 年 3 月

構 成：プロジェクトリーダー 1 名、コアメンバー 2 名、研究協力者 2 名の他、日本学術振興会研究員数名が協力して研究を推進しています。

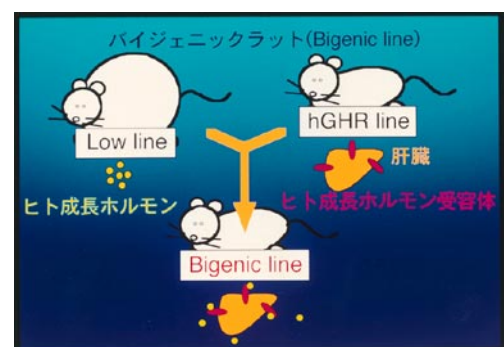
実施場所：東京大学大学院農学生命科学研究科獣医生理学教室を中心として研究を行っています。



性ホルモンは脳に対して様々な作用を発揮しますが、出生直後の雄ラットでは、精巣から分泌されるアンドロジェンが脳でエストロジェンに変換され、さらにグラニユリン遺伝子の転写を介して脳を雄型に分化します。



ヒト成長ホルモン遺伝子を導入したトランスジェニックラット。正常ラット (Intact) と比べて、低レベル系統 (Low line) では脂肪蓄積が、高レベル系統 (High line) では成長促進が見られます。



ヒト成長ホルモンを分泌するトランスジェニックラット (Low line) とヒト成長ホルモン受容体を肝臓に発現するトランスジェニックラット (hGHR line) をかけ合わせたバイジェニックラット (Bigenic line) では、脂肪蓄積が抑制されます。