

## 雌雄の生殖に関する基礎研究から家畜の繁殖技術開発

研究者所属・職名：統合生命科学研究科・教授

ふりがな しまだ まさゆき

氏名：島田 昌之

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「卵巣間質の間葉系幹細胞に着眼した卵巣加齢化メカニズム解明と予防・根治法開発」\(2019-2021\)](#)
- [基盤研究\(B\)「ノンコーディングRNAに着眼した家畜卵胞発育のエピゲノム制御機構の解明」\(2016-2018\)](#)
- [若手研究\(A\)「早期生殖能力減退マウスの分子内分泌学的解析と家畜育種マーカーへの応用」\(2012-2015\)](#)

分野：獣医学・畜産学、動物生産科学関連

キーワード：卵巣、精巣、加齢化、繁殖障害、体外受精、人工授精

## 課題

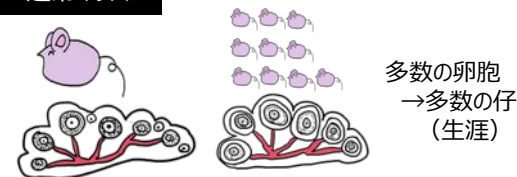
### ● なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

私たちは、一度に生まれてくる子供の数は、同じ哺乳類であっても動物種で「なぜ異なるのか？」、そして、哺乳類では、繁殖（生殖）に関わる臓器は、寿命よりも早く機能を消失するのはなぜか？ということ明らかにする研究を行っている。生物の根源である「次世代へとつなげるという仕組み」を解明するだけでなく、ヒトの不妊症や家畜の繁殖障害を予防、改善する方法の開発や家畜の繁殖技術開発へとつなげることを目標としている。

### ● 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

雌の生殖器官である卵巣について、遺伝子組換えマウスを用いて行ってきた。これらのマウスの多くは、若齢時では産子数が2割程度低下するという表現型であったが、長期間飼育すると野生型に比較して早期に産子数が激減し、完全不妊となることを見つけた。加齢に伴う繁殖（生殖）能力低下の研究は、「長期間の飼育」と「マウスは寿命まで生殖能力を維持する」という研究の壁があったが、作製した遺伝子組換えマウスを用いることで、短期間にヒトや大型家畜のモデル実験系となり、メカニズム解明と予防や根治法を開発を行えるようになっていく。

通常マウス



遺伝子組換えマウス

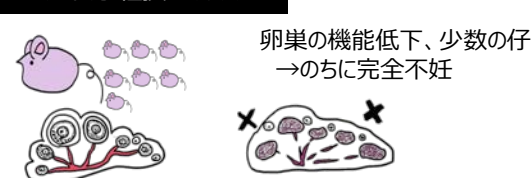


図1 マウスの多胎理由と加齢化モデル

## 雌雄の生殖に関する基礎研究から家畜の繁殖技術開発

### 研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

卵巣には、卵胞という「卵が成長し、成熟する場」が存在し、1つの卵が顆粒膜（層）細胞と卵丘細胞で覆われている。我々は、この卵周囲の細胞の網羅的遺伝子発現解析を行った結果、排卵刺激（LH）により発現するニューレギュリン1（NRG1）を発火点として、3,000以上の遺伝子発現が変化することを同定した。そこで、卵巣特異的なNRG1機能欠失マウスを作製した結果、若齢において、卵の受精可能時間が野生型マウスの半分以下になる受精障害を呈していた。その原因探索から、NRG1が卵と顆粒膜細胞・卵丘細胞の物質輸送を制御する因子であり、この物質輸送が卵の完全な受精能力獲得に必須であることが明らかとなった。

本マウスは、自然交配で妊娠が成立しにくいことから、短期間で排卵経験回数が増加し、6か月齢で卵巣機能が消失し、完全不妊となった。排卵は、卵が卵巣表面の破裂点から卵管へと移動する現象である。したがって、排卵経験回数の増加は卵巣表面の炎症の慢性化を引き起こし、卵巣の臓器線維化が生じることが、加齢に伴う卵巣機能低下原因と考えられた。さらに、本マウスが内分泌異常を呈していたことから、薬理的な処置により線維化を修復し、妊孕性回復に成功した。

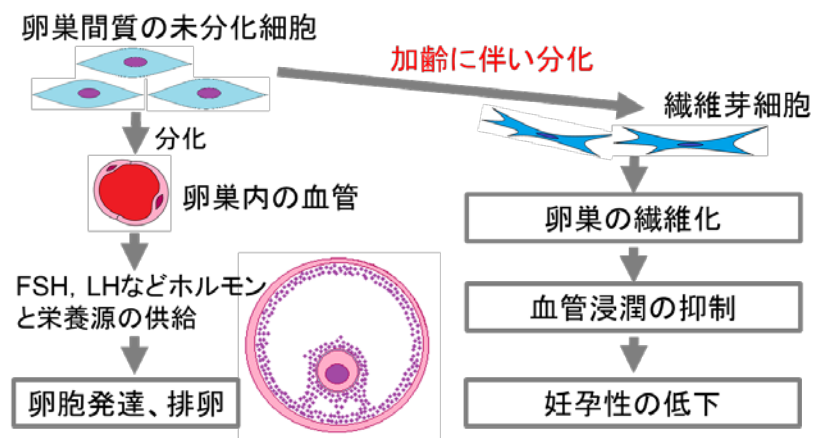


図2 NRG1機能欠失マウスから明らかとなった加齢に伴う卵巣機能低下メカニズム

### 今後の展望

●今後の展望・期待される効果

加齢に伴う卵巣機能低下モデルマウスを用いて、慢性炎症による線維化メカニズムの詳細な解析と効率的な予防法と根治法の開発を目指している。具体的には、炎症が起こす酸化ストレスや炎症系サイトカインによる間質細胞の異常な（脱）分化機構を解明し、食事（餌）やサプリメント（飼料添加剤）で卵巣機能を温存できる手法に高められると期待している。また、卵巣と雄の生殖器官である精巣との相違点を解析し、卵巣で得られた知見から精巣機能を亢進する雄の妊孕性向上法への展開も行っている。

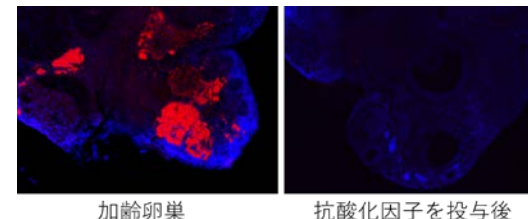


図3 抗酸化因子による卵巣繊維化改善（赤色蛍光が線維化状態を示す）