



## 研究課題名 家畜の排卵・卵胞発育制御法の開発に資するエストロゲン フィードバック機構の解明

名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授

つかむら ひろこ  
東村 博子

研究課題番号： 21H05031

研究者番号： 00212051

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 149,500千円

キーワード： 卵胞発育・排卵制御、家畜の繁殖促進技術、生殖中枢キスペプチンニューロン

### 【研究の背景・目的】

哺乳類のメスにおいて、卵胞発育と排卵は、エストロゲンのフィードバック機構により制御される。発育中の卵胞から分泌されるエストロゲンは、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）分泌に対して抑制的に作用し（負のフィードバック）、下垂体からの性腺刺激ホルモンのパルス状分泌を抑制することにより卵胞発育をフィンをチューニングする。一方、成熟卵胞からの高濃度エストロゲンは、GnRH/黄体形成ホルモンの大量放出（サージ）を促し、排卵を誘起する（正のフィードバック）。エストロゲンのGnRH/黄体形成ホルモンに及ぼす正と負のフィードバック作用は、生殖中枢であるキスペプチンニューロンにより仲介されることが示唆されるが、その分子メカニズムの全容解明には未だ至っていない。家畜の繁殖障害やヒトの生殖障害には、このフィードバック機構の異常が原因と見られる事例が多く、そのメカニズム解明による技術革新が求められている。

本研究では、家畜やヒトを含む哺乳類のメスにおける「卵胞発育」と「排卵」を制御するエストロゲンのフィードバック機構に着目し、卵胞発育を支配する負のフィードバック、および排卵を支配する正のフィードバックによる性腺刺激ホルモン分泌制御の分子メカニズムの全容解明と、それらを応用としたウシ・ヤギなど家畜に対する新規繁殖制御剤の開発に資する成果を得ることを目的とする。

### 【研究の方法】

#### I. ラットをモデル動物として用いた正負フィードバックの分子機構の解明

ラットをモデル動物として用い、生殖機能を最上位から支配するキスペプチンの遺伝子発現とその分泌に対するエストロゲンの促進（正）および抑制（負）の作用を仲介する転写因子や受容体候補を選抜し、リスト化する。

#### II. キスペプチンニューロン特異的候補因子KOラット等の作製による候補因子の生理的役割証明

有力な候補因子の生理的役割や作用機序を、キスペプチンニューロン不死化細胞株や、候補因子遺伝子を欠損するノックアウトラットおよび候補因子可視化レポーター トランスジェニックラットを作出して証明する。

#### III. キスペプチンニューロンを直接制御する上位ニューロンの同定と機能解析

トレーサー実験により、キスペプチンニューロンを上位から直接制御する上位ニューロンを可視化、同定する。さらに、低分子化合物ライブラリーを用いて、キスペプチンニューロンに発現する候補受容体に作用する物質をスクリーニングする。

#### IV. 家畜（ウシ・ヤギ）を用いた基礎的知見の検証と応用展開研究

ウシおよび反芻家畜モデルのヤギを用いて、候補因子の繁殖促進効果を検証する。さらに、大規模牛群において、無排卵発情・無発情を示すウシに候補因子を投与し、候補因子の治療効果を検証し、ウシにおける卵胞発育・排卵障害の治療に有効な候補化合物を同定する。

#### 【期待される成果と意義】

期待される成果は、生殖機能を最上位から支配するキスペプチン発現とその分泌に対するエストロゲンの促進（正）および抑制（負）作用を仲介する因子・受容体を同定し、それらの作用機序を解明するとともに、ウシ・ヤギなど家畜における実証研究により、家畜の排卵・卵胞発育異常などの治療に有効な新規繁殖制御剤の開発に資する知見を得ることである。

本研究により得られる知見に基づく技術は、畜産現場において繁殖障害（無排卵発情や無発情など）を示すウシの繁殖促進法やヒトの生殖医療での技術革新に資することが可能とする点で大きな意義がある。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tsukamura H. (2021) Kobayashi Award 2019: The neuroendocrine regulation of the mammalian reproduction. Gen Comp Endocrinol, <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2021.113755>.
- ・ Nagae M, Uenoyama Y, Okamoto S, Tsuchida H, Ikegami K, Goto T, Majarune S, Nakamura S, Sanbo M, Hirabayashi M, Kobayashi K, Inoue N, Tsukamura H. (2021) Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. Proc Natl Acad Sci USA 118: e2009156118.
- ・ Tsuchida H, Kawai N, Yamada K, Takizawa M, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H. (2021) Central  $\mu$ -opioid receptor antagonism blocks glucoprivic LH pulse suppression and gluconeogenesis/feeding in female rats. Endocrinology, bqab140 (in press).
- ・ Tsuchida H, Mostari P, Yamada K, Miyazaki S, Enomoto Y, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H. (2020) Paraventricular dynorphin A neurons mediate LH pulse suppression induced by hindbrain glucoprivation in female rats. Endocrinology 161:bqaa161.

#### 【ホームページ等】

名古屋大学大学院生命農学研究科動物生殖科学研究室  
<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~hanshoku/ReprodWeb/home.html>