

泌乳ラットにおける性腺機能抑制の脳内メカニズムの解明

所属：名古屋大学大学院生命農学研究科動物科学専攻 博士後期課程 2 年（助成時）
同上 博士後期課程 3 年（現 在）

氏名：土田 仁美

<研究背景>

日本の畜産現場では育種改良により乳牛の泌乳能力が飛躍的に向上した一方で、受胎率は年々低下しており、乳牛の初回人工授精時の受胎率は 45.9%（家畜改良事業団、2018 年）にまで低下している。一度人工授精に失敗すると、3 週間後まで受精の機会がないことから、受胎率低下による分娩間隔の延長に直結する。このことは、生産に貢献しない乳牛維持のための飼料増加や、仔牛の生産効率の減少や生乳の生産量の減少につながり、現場での大きな負担となっている。よって受胎率低下は畜産現場において解決すべき喫緊の課題である。乳牛における繁殖障害の原因は、子宮の機能低下等を含め様々指摘されているが、人工授精が搾乳中に実施されることから、泌乳期特有の生理的状态（負のエネルギー状態や乳頭への物理的刺激的の脳への影響）が、乳牛の低受胎率の主な原因のひとつであると考えられる。実際、泌乳は生殖中枢の機能を顕著に抑制し、さらに乳牛の繁殖障害の約 6 割が中枢性であるとの報告がある。よって、受胎率低下の要因は、過剰な乳生産により乳牛が負のエネルギー状態に陥り、脳が低栄養を感知し生殖機能を抑制するためであると考えられるが、現在その受胎率低下のメカニズムの詳細は解明されていない。

<研究目的>

本研究は、家畜の受胎率向上の解決に資する基礎的知見として、泌乳期の生殖機能抑制メカニズムの解明を目的とする。私たちの研究により、乳牛のモデル動物として泌乳ラットを用いて、低栄養や泌乳期において脳内のダイノルフィンニューロンおよびソマトスタチンニューロンが、哺乳類の生殖中枢であるキスペプチンニューロンの活動を抑制し、黄体形成ホルモン（LH、性腺刺激ホルモンのひとつで GnRH 分泌の指標）分泌の抑制を仲介することを明らかにした。一方で、泌乳中のキスペプチンニューロン抑制の細胞内分子メカニズムは未だ不明な点が多い。具体的には、泌乳ラットでは、弓状核におけるキスペプチン遺伝子（*Kiss1*）発現が顕著に抑制されることにより GnRH/LH 分泌が抑制されることが分かっているものの、その細胞内分子機構は全く分かっていない。なお、キスペプチンニューロンは、哺乳類の

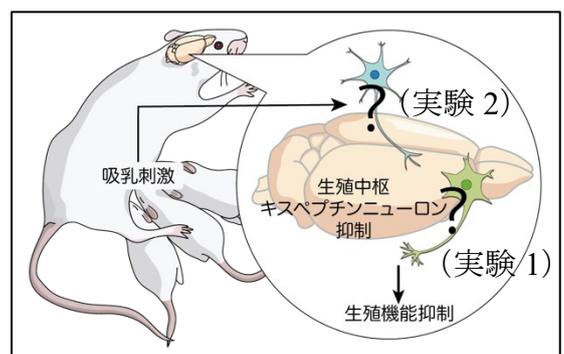


図 1. 研究背景

視床下部の弓状核と前腹側室周囲核（ウシにおいては視索前野）に局在し、これらはそれぞれ種を超えて卵胞発育を担う GnRH/LH パルス、および排卵を担う GnRH/LH サージ中枢であると考えられている。本研究では、泌乳中の生殖機能抑制を担う細胞内分子メカニズムを解明するため、泌乳ラットにおいて弓状核キスペプチンニューロンにおける *Kiss1* 発現の抑制を担う因子を解明し、さらにその抑制を仲介する新たな抑制性の神経経路の同定を目的とする。本研究により、泌乳中に生殖機能が低下した乳牛における治療や予防法などを発見する新しい知見を提供できる。さらに将来的に乳牛の生産効率を上げることで、37%と低迷する日本の食料自給率を上げることに貢献でき、地球温暖化のために懸念されている世界的な食糧危機にも貢献できる。

<研究成果>

（実験 1）泌乳中の *Kiss1* 発現抑制の細胞内分子メカニズムを明らかにする。

Kiss1 発現が抑制されている時でもキスペプチンニューロンを可視化できる、キスペプチンニューロン常時可視化ラットの作製に成功した。泌乳ラットでは弓状核の *Kiss1* 発現が抑制されているため（図 2）、キスペプチンニューロンを同定できなかったが、現在、作製したキスペプチンニューロン常時可視化泌乳ラットを用いてキスペプチンニューロンを同定し、単離するために検討を行っている。

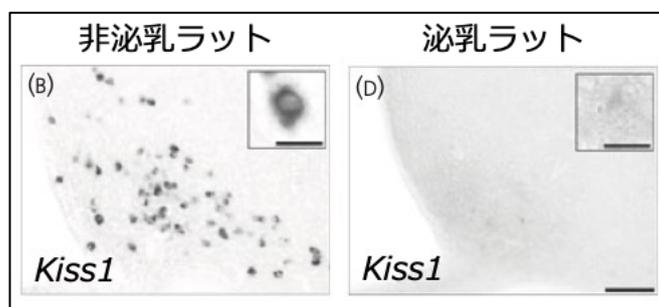


図 2. 非泌乳・泌乳ラットの脳内 *Kiss1* 発現 (Yamada *et al.*, 2012)

（実験 2）泌乳中にキスペプチンニューロンへ直接入力する抑制性のニューロンを同定する。

ウイルスベクターにより狂犬病ウイルス受容体をキスペプチンニューロン特異的に発現させた泌乳ラットを作製し、そのラットに狂犬病ウイルスベクター（シナプスを一回のみ逆行性に感染）を導入し、キスペプチンニューロンへ直接入力するニューロンを同定する。現在は、狂犬病ウイルス受容体を搭載するウイルスベクターと狂犬病ウイルスベクターの作製を完了した。現在はこれらのウイルスベクターの検討と感染の確認を行っている。

<謝辞>

本研究は、公益財団法人日本科学協会笹川科学研究助成にご支援を賜りました。また、ウイルスベクターの作製には、名古屋大学大学院創薬科学研究科の小坂田准教授をはじめ、研究室の方々に多大なお力添えをいただきました。この場で厚く御礼申し上げます。