

学位論文発表会

Neuregulin1 が雌妊孕性に果たす役割 に関する研究

梅原 崇

(生物圏科学研究科 生物資源科学専攻)

2018年1月19日(金) 13:00-14:00

生物生産学部 C314 講義室

加齢に伴う卵巣機能の低下は、家畜では雌種畜の利用期間を限定し、ヒトでは高齢女性の高度生殖補助医療の成績の悪化要因となっている。多くの遺伝学的および逆遺伝学的研究から、卵巣機能の解析がなされ、個体の妊孕性の研究が行われてきた。しかし、その多くは若齢個体のマウスをモデルとした研究であり、同一個体でも年齢により、卵巣機能が大きく低下する要因はほとんど解明されていない。

そこで、本研究では、加齢による妊孕性低下が早期に生じるモデルマウスを作成し、その解析から卵巣機能低下要因を解明し、さらに機能回復させる治療法の開発を目的として、以下のことを明らかにした。

- ① 顆粒膜細胞特異的に *Nrg1* を欠損する *Nrg1^{fllox/fllox};Cyp19Cre* マウスを作成し、その表現型解析から、NRG1 が PKC 活性を不に制御することで卵の減数分裂速度を決定し、受精可能時間を延長させることを解明した。
- ② *Nrg1^{fllox/fllox};Cyp19Cre* マウスは、自然交配による受精成立が排卵後の交尾時間に影響されるため、妊娠が成立しにくいこと、その結果、発情周期が高回転するため、卵巣組織が繊維化しやすいことを明らかにした。
- ③ 卵巣の繊維化は、高 LH、高テストステロンにより引き起こされるアクチン重合とコラーゲン合成の促進によることを示し、この繊維化が卵胞の移動と血管新生を抑制することを明らかにした。
- ④ 高 LH を GnRH アンタゴニストで抑制することで、テストステロン濃度が正常化し、卵巣間質の脱繊維化が引き起こされ、妊孕性が完全に回復した。

これらの成果は、排卵経験数の増加が卵巣間質を繊維化し、それが直接的に卵巣機能低下を引き起こすという加齢による妊孕性低下機構を初めて明らかにした報告である。さらに、そのメカニズム解析から妊孕性を回復させる根治法を開発した画期的研究成果であり、畜産分野やヒトの高度生殖補助医療の分野に大きく貢献するものと期待され、実用化研究への移行も開始している。

連絡先: 島田 昌之 (内線 7899, mashimad@hiroshima-u.ac.jp)

本講演は、生物圏科学研究科の大学院セミナーの単位になります。