

研究室紹介

横浜市立大学国際総合科学部

内分泌学研究室

教授 林 纘治
准教授 佐藤 友美



学生たちと（2006年3月）

1. 研究室の歴史

横浜市立大学内分泌学研究室は、1978年10月に高杉 暹・元学長が教授として赴任されたことから始まりました。その後、井口泰泉教授（現・自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター）を経て、現在は林纘治・佐藤友美の2名で教育、研究にあたっています。この間、横浜市立大学は文理学部、理学部、国際総合科学部と学部改組を繰り返してはいますが、主に生物学、生命科学を専攻とする学生たちが毎年入ってきています。横浜市立大学は、原則として研究室1つに対して教員1名という体制で指導していますが、研究対象が近ければ共同で研究室を運営しており、内分泌学研究室もそのような形でずっと続いてきました。研究室には毎年数名の学部学生、大学院生が在籍しており、活発な研究活動を展開しています。現在は博士研究員、大学院生3名、学部学生4名となっています。

内分泌学研究室では、「周生期（胎仔期から新生仔にかけての出生前後の時期）の性ホルモン投与による生殖器官不可逆化機構の解明」を主テーマに、ホルモンや内分泌攪乱物質の影響と、その作用経路についてマウスを用いた研究を行ってきました。現在は、動物種を広げてマウスだけではなくラット、メダカ、ヨコエビなども用いて研究を進めています。具体的には、以下のようなテーマで研究を行っています。

2. 現在の研究テーマ

1) マウスの物体認知・記憶における性差と性ホルモン

ほ乳類の脳には機能的性差、形態的性差が存在します。齧歯類では脳の性分化は周生期に形成され、基本型（雌型）がアンドロジェンまたはエストロジェンの作用により雄型へと変化します。一方エストロジェンは脳の性分化だけではなく、成熟後の脳にも可逆的な影響を及ぼします。たとえば、エストロジェンによる記憶、学習能力の改善や、海馬におけるシナプス新生などです。

そこで私たちは、エストロジェン投与によるマウス海馬における形態的变化をゴルジ染色法によって調べ、さらに対象物認知試験法を用いて物体認知・記憶能力を調べています。現在までに、雌においてのみエストロジェン投与による物体認知・記憶能力の向上と、海馬神経細胞の形態変化が観察されることがわかりました。

2) GFP遺伝子導入メダカの作製

内分泌攪乱物質を個体レベルで検出できるモデル動物として、エストロジェンに依存して肝臓特異的に発現するコリオジェニン遺伝子の上流域を用い、レポーター遺

伝子としてGFPを用いた融合遺伝子導入メダカの系統を作製しました (Ueno et al., 2004, Mech. Dev.). このGFP蛍光強度はエストロゲン濃度, エストロゲン曝露期間依存的であり, 感度の問題はありますが, 内分泌攪乱物質の検出系としての利用が期待できます.

3) メダカの後葉ホルモンと生殖との関連

メダカ視索前核に存在する後葉ホルモンのニューロン数に性差があること, 雌では排卵に伴ってこれらのニューロン数が減少することを見つけました (Ohya and Hayashi, 2006, Zool. Sci.). 後葉ホルモンがメダカの生殖やそれに伴う行動などに関係している可能性があります.

4) 出生直後の合成エストロゲン投与による

マウス生殖腺および生殖腺附属器官の異常

出生直後のマウスにエストロゲンを投与すると, 卵巣に依存しない腔上皮細胞の恒常的な増殖, 卵巣における多卵性卵胞の多発, 卵巣間質細胞の増殖, 肥厚, 子宮上皮の重層扁平化など, 生殖器官においてさまざまな異常が引き起こされます. この中でも私たちは, 合成エストロゲン投与による腔上皮細胞の恒常的な増殖機構と, 卵巣における多卵性卵胞の誘導メカニズムについて解析を行っています. マウスの原始卵胞形成は出生直後に生じ, 卵細胞のアポトーシスや顆粒膜細胞の増殖などを伴うことが知られています. 現在, これらの現象とエストロゲン受容体との関連を調べています.

5) マウス雌性生殖腺附属器官の分化と出生直後の

合成エストロゲン投与による影響

マウス雌性生殖腺附属器官には輸卵管, 子宮, 腔があり, 胎仔期に生殖腺が卵巣に分化した後, ミュラー管の上部から順にそれぞれ分化します. 成熟マウスの子宮上皮は単層円柱上皮, 腔上皮は重層扁平上皮であり, 異なる形態, 機能を示します. 上皮, 間質をはりかえた実験結果から, 胎仔期から新生仔期における子宮, 腔の間質は, 上皮細胞を分化させる能力をもっており, 生後8日齢以降, この能力は消失することがわかっています. たとえば, 子宮と腔の上皮と間質を酵素処理により分離し, 子宮間質と腔上皮とをふたたび組み合わせて雌マウスに移植すると, 腔上皮は子宮上皮の形態を, 逆に腔の間質と子宮上皮とを組み合わせると, 子宮上皮は腔上皮の形態を示すようになります. したがって, マウスの胎仔から新生仔期における子宮や腔は, 起源を同じミュラー管にもちながらも異なる性質をもつ間質細胞へ, さらにその間質からの刺激を受けて, 異なる性質をもつ上皮細胞へと分化していくと考えられます. これまでに, 新生仔期のマウス子宮, 腔においていくつかの成長因子の発現

が異なることを見出しました. 現在は, これら成長因子が上皮, 間質細胞の分化にどのように関わっているのか, これまでに確立した間質細胞の初代培養系 (Inada et al., 2006, Exp. Biol. Med.) などを用いて調べています.

6) エストロゲンによる脳下垂体プロラクチン産生に対するインスリン様成長因子 (IGF-I) の関与

メスマウスにエストロゲンを投与すると, 脳下垂体前葉のプロラクチン産生, 分泌が促進されます. 一方IGF-Iノックアウトマウスでは, 脳下垂体前葉におけるプロラクチン産生細胞の割合が低く, IGF-Iを投与しても増加しないことが報告されています. IGF-Iノックアウトマウスにエストロゲンを投与し, プロラクチンmRNA発現細胞数の変化を調べたところ, 野生型ではmRNA発現細胞が増加するのに対し, IGF-Iノックアウトマウスでは変化しませんでした. このことは, エストロゲンによるプロラクチン遺伝子の転写促進効果にIGF-Iが関わっていることを示します. さらに発達期においても, IGF-Iはプロラクチン産生細胞の分化, 発達に関与していることが明らかとなりました.

今後は, IGF-Iがどのようにエストロゲン作用を仲介しているか, プロラクチン産生細胞の分化にどのように関わっているのか解析していきたいと考えています.

3. これからの展望

林 績治は井口泰泉前教授の岡崎への転出に伴って, 2000年9月に前任の東京都神経科学総合研究所から異動してきました. 林は, もともとはラットを用いた脳の性分化に興味の中心があり, ラット脳のエストロゲン受容体の研究を行ってきましたが, 横浜市大では内分泌・神経内分泌の研究のみでなく, 東京湾の水質管理の問題にも手を染めています. 海産のヨコエビを用いた面白い結果も得ていますが, 生殖内分泌学とは少しばかり異なる分野なので, 今回は説明を省きます.

私たちの研究室は, 構成人数も少なく, 規模も小さいものです. 研究室の主体は学部生, 大学院博士前期課程の学生であり, ようやく研究が軌道に乗ったと思えばすぐに卒業という, 非常に目まぐるしい状況の繰り返しです. そのような中, 他大学, 施設, 国外の研究者などとの連携を保ちながら, 皆様のご支援を得て研究を進めて来ました. 林は今年度が最後の年になりますが, 幸い佐藤が残って, 内分泌学・生殖生理学の研究を継続していきます. 今後とも, 性ホルモンの作用機構の解明を大きな目標にしていきたいと考えています.