

研究室紹介

名古屋大学大学院生命農学研究科

生命技術科学専攻 生殖科学研究分野

教授 前多敬一郎



学生たちと

本研究室は主にラットをモデルとして、生殖の神経内分泌機構について研究を行っています。その目標は当然のことながら、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の分泌制御メカニズムを明らかにしていくことであり、このことにより、特に卵巣機能がどのように制御されているかを解明していこうと考えています。実験動物であるラットを用いていることから、医学系の研究者との接点は多く、また大学院生等の就職も製薬系の企業がたいへん多いのが現状です。

本研究室は、今から50年以上も前に家畜繁殖学教室として、名古屋大学農学部設置されました。当時は家畜の改良が食糧増産という国策を推進するうえでの必須の課題であったため、その手段としての繁殖技術の向上は、たいへん重要な産業上の目標でもありました。また、数々の繁殖障害を克服するうえでも、基礎的な生殖生理を解明することが、今以上に求められていたと思います。わが研究室はホルモンという観点から、ラットやマウスのようなモデル動物を用いて、家畜における繁殖メカニズムを解明するという方向を選びました。しかし、産業動物のモデルとしてラットを用いることは当時の農学部ではまだ珍しいことで、果たしてネズミがウシやブタの生殖のモデルとなりうるかどうか、ことあるたびに議論になっていたようです。今では当然のことですが、生理メカニズムを明らかにするうえで、最適の動物モデルを用いることは古くから行われてきました。世界ではじめて著された生殖生理学の教科書、“Marschal's Physiology of Reproduction”は、スコットランド原産のScottish Black Faceという品種のヒツジを用いて行われた研究に基づいていますし、また生殖生理学上のエポックメイキングな研究、たとえば分娩や黄体退行のメカニズムなどを明らかにした実験ではいずれもヒツジが用いられました。GnRH pulse generatorの研究ではKnobilらのアカゲザルを用いた研究が中心的な役割を果たしてきたことは、ことに有名です。もちろん生殖内分泌学の分野では例を引くまでもなく、ラットをモデルとした研究がその進歩を牽引してきましたし、現在では、マウスを用いた遺伝子改変モデルが次々と新たなコンセプトを提出しています。われわれもふだんはラットを用いていますが、その課題に応じて、ヤギやサルをモデルとして用いて共同研究を行ってきました。ひとつのモデルに固執することなく、生殖神経内分泌の根源的な課題をさまざまなモデルを用いて解明していこうと気持ちを新たにしております。

本研究室の研究には、いくつかの柱があります。ひと

つは、栄養などの環境因子が生殖を制御するメカニズムを明らかにしようとする試みです。特にグルコースや脂肪酸、ケトン体などのエネルギー基質がどのように感知され、どのような神経内分泌経路によりGnRHの分泌を制御しているかを明らかにしようとしています。現在の一番のターゲットは、後脳に存在するセンサーで、われわれは脳室の上皮細胞がセンシングを担っていると考えています。また性分化に関する研究も重要な柱の1つで、東村准教授を中心に研究が進められています。特に排卵に必要なステロイドの正のフィードバックやGnRHサージの成立機構を知るため、これらのメカニズムがどうしてメスにしか現れないのかを中心に研究を進めています。ロードーシスを中心にこれまで進められてきた脳の性分化の研究をふまえつつ、胎児期や新生児期のアンドロジェン（エストロジェン）がどのようにメスのLHサージ機構を破壊あるいは抑制していくのかを検討しています。さらに性成熟の発現メカニズムについても、上野山助教を中心に研究を進めています。ラットでは、性成熟前のGnRHの抑制にエストロジェンが必要であることから、負のフィードバックという観点から性成熟を明らかにしようとしています。また、数年前からメタスチン（キスペプチン）の生殖神経内分泌メカニズムにおける機能についての解析を進めています。メタスチンはGnRHニューロンの活動を直接コントロールしているペプチドであると考えられますので、上に述べた研究課題すべてがメタスチンを軸に解明できるのではないかと考えています。このペプチドは2001年、武田薬品により当時はオーファンGPCRであったGPR54の内因性リガンドとしてヒトの胎盤から発見されましたが、近年われわれの研究も含めて、脳内においてGnRH分泌の調節に中心的な役割を果たしていることが明らかになってきました。ヒトの臨床ではこれから徐々に用いられるようになるペプチドだと思いますが、われわれはこの研究を本来のわれわれの目的である畜産業や水産業へ応用しようと研究を展開する予定です。

最後にわが研究室は、たいへんヘテロな集団です。さまざまな国や出身校からきた仲間が独特の文化を形成しています。日本国内のさまざまな大学から、時には領域を越えて、大学院生が入学してくれます。また特に留学生の存在は、日本人学生にとってたいへんいい影響を与えていると思っています。いかに言語をはじめとする文化の障壁を乗り越えていくのか、このことが研究にもいい影響を与えていると思っています。また、もちろん学外とのいろいろな分野の研究者との交流も研究や教育にインパク

トを与えていることはいうまでもありません。農学の分野で神経内分泌学を専門とする研究室はあまり多くはありませんが、この研究室の歴史を大切にしながら、研究を少しでも深化させていきたいと思っています。