

研究室紹介

岡山大学環境生命科学研究科

動物生殖生理学研究室



教授 奥田 潔



現在研究室には、教授1名、准教授1名、テニュアトラック助教1名、ポスドク2名、非常勤事務の方1名に加え、学生が博士課程（5名）、修士課程（11名）および学部生（5名）の合わせて21名が在籍しています。特徴として、大学院生が多いこと、研究面のみならずTOEICなどの語学試験点数を競ったり、ほぼ全員が市民マラソンに参加するなど、文武両道で非常に活気のある研究室です。

家畜の効率的な繁殖を目指して

私たちの研究室では、ウシをはじめとした家畜の受胎率向上ひいては効率的な繁殖を目標として、主にウシ雌性生殖器の機能調節機構について卵巣（黄体）、子宮、卵管の3つのグループに分かれ、主として細胞培養系を用いて研究しています。卵巣および子宮機能制御については黄体退行機構を主軸におき、ステロイドホルモン、サイトカインならびにプロスタノイド、一酸化窒素（NO）等の生理活性物質の局所調節機構に加え、低酸素環境がこれらの器官に対しどのように作用するかを調べています。卵管グループはスタートしたばかりですが、大変活発に研究を進めています。

より具体的な研究内容について以下に紹介します。

1. 黄体内局所調節因子による黄体機能調節機構の解明

私たちの研究室では、黄体グループをさらに黄体ステロイド合成細胞（黄体細胞）班ならびに黄体由来血管内皮細胞（luteal endothelial cell: LEC）班に分け、それぞれの細胞機能の調節について詳細に検討しています。

1) 黄体細胞における機能調節機構の解明

黄体細胞班では、主に黄体退行に重要な黄体細胞のアポトーシス誘導機構の解明ならびに黄体細胞におけるプロジェステロン（P4）分泌調節機構について調べています。

これまでに黄体細胞においてTNFおよびIFNGがFASやCaspase3などの発現を刺激し、アポトーシスを誘導することを報告しています。このアポトーシス誘導モデルを用いて、P4ならびにグルココルチコイド（GC）などのホルモンがアポトーシスを抑制することを明らかにしてきました。さらに、主要な黄体退行因子として知られるPGF2 α が局所において、アポトーシスを抑制するという面白い結果も得ています。黄体退行因子であるはずのPGF2 α が黄体細胞のアポトーシスを抑制する（すなわち黄体退行を抑制する）という矛盾については、後に述べるLEC由来のNOがカギになるのではないかと

考えています。

また私たちは黄体細胞における P4 分泌調節機構についても検討しています。黄体細胞において、LH が P4 分泌を刺激することはよく知られた事実ですが、私たちは黄体細胞を低酸素環境下で培養することにより、LH による P4 分泌刺激が抑制されることを明らかにしています。このことは、退行時の黄体において、毛細血管の消失などが原因となり、組織内の酸素が不足することで急激な黄体退行が進む可能性を示しています。

2) LEC における細胞死ならびに生理活性物質分泌能調節機構の解明

生体内での黄体退行に重要なイベントである毛細血管の消失機構を明らかにするため、LEC の細胞死誘導機構を調べています。黄体細胞と比較し、低濃度の TNF および IFNG によって短時間でアポトーシスが誘導されることを示しました。このことは、黄体退行時に黄体細胞がアポトーシスを起こすよりも早く毛細血管が消失するという結果とも一致しています。

また、LEC が NO を分泌すること、NO は黄体細胞においてアポトーシスを誘導することが示されています。われわれの研究の結果 PGF2 α が LEC において NO 分泌を刺激することが明らかになり、黄体組織において、PGF2 α によって誘導された NO が黄体細胞のアポトーシスを誘導し、黄体を退行へと導くのではないかと考えています。現在は LEC における NO ならびに PGs の相互作用について検討しています。

2. 子宮内膜のプロスタグランジン合成調節機構の解明

多くの哺乳動物において、子宮内膜由来の PGF2 α は主要な黄体退行物質です。黄体退行機構の全体像を明らかにするため、子宮由来の PG 合成がどのような因子によってどのように調節されているかについて研究しています。

最近では、ウシ子宮内膜における PGF2 α 分泌が、黄

体後期に侵入するマクロファージだけでなく子宮内膜上皮から分泌される TNF α が引き金となって開始されることや子宮局所で転換される GC によって制御されることを見い出しました。また、子宮内膜において P4 ならびにエストロゲン (E2) が GC 特異的レセプター (GR) の発現を調節することから、これらのホルモンが排卵周期を通じて間接的に PGF2 α 分泌を調節することを示唆しています。現在は子宮内膜において PGF2 α 分泌に及ぼす P4 の non-genomic な作用機構について研究を進めています。

3. 卵管収縮・弛緩調節機構の解明

受精の場である卵管は、精子ならびに受精卵の移送経路であり、妊娠初期に重要な胚移送能や内分泌能を有しています。卵管膨大部で受精した受精卵は、卵管内で発達しながら子宮に向けて移送され、受精後数日で子宮に入りますが、この受精卵の移送は、卵管平滑筋の収縮および弛緩運動ならびに卵管上皮の繊毛運動によって起こることが知られています。卵管平滑筋の収縮ならびに弛緩には PG ならびに NO の関与することが知られています。われわれは現在、ウシ卵管上皮におけるこれらの因子の分泌機構ならびに相互作用について検討しています。

今後の展望と課題

上記の研究に加え、現在は黄体細胞における糖鎖発現とその機能調節や卵管間質細胞のスフェロイド 3 次元培養法による機能解析系の確立など、ウシ雌性生殖器の機能調節機構を多角的に解析しています。これらの機能を制御する方法を開発することで、「排卵周期の人為的制御による家畜の効率的な生産」また「不妊の診断・治療の開発」につながると期待しています。

<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~kokuda/index.html>