

オーストラリア産マメ科飼料に含まれ双子出産率を向上させる 化合物の作用機構の解明

山口大学共同獣医学部・准教授 角川 博哉

■ 目 的

現在、日本国内の牛肉生産の現場では、離農する繁殖農家数の増加等の原因で繁殖雌牛が不足しており、肥育用の子牛が著しく不足し、国産牛肉価格が高騰している。この問題は現有技術では解決不可能である。少ない雌牛からより多くの子牛を得るためには、双子出産率を高める必要があるが、人為的に高める方法は未確立である。一方、応募者は、西オーストラリア大学との共同研究により、排卵直前期の雌ヒツジに、LA と名付けられたマメ科飼料の生豆を給与すると、双子出産率を著しく増加できることを明らかにした。ヒツジやウシの双子出産率は、卵巣からの排卵数により決定される。そして排卵数は、脳下垂体が分泌するホルモンである LH や FSH による“増加作用”と、卵巣から分泌されるエストロジェンが LH や FSH の分泌を抑制することによる“減少作用”により決定される。助成者はオーストラリアから輸入した LA から複数の有効成分の候補を発見した。有効成分候補のひとつは、エストロジェンの合成酵素であるアロマターゼに対する既知の阻害剤と類似した構造の LAi である。別の有効成分の候補は、既知のエストロジェン受容体アンタゴニスト(エストロジェン作用抑制をする)と類似した構造の LAa である。これらのことは、雌ヒツジに LA を給与すると、血中のエストロジェンが低下し、FSH 濃度が増加するという *in vivo* の結果と一致する。そのため双子出産率を倍増させる LA の有効成分は、卵巣でのエストロジェン合成の抑制や、脳下垂体へのエストロジェン作用を抑制する化合物である可能性が高い。そこで本研究において、LAi や LAa の有効成分の作用機構を解明することにした。

■ 方 法

(1) 黒毛和種雌牛の卵巣細胞の培養系を用い、エストロジェンの合成や分泌に関わるアロマターゼ等の酵素の発現量や、培養液中に分泌されるエストロジェン量に対する、LAi による抑制作用を調べた。発現量はリアルタイム PCR (qPCR) 法、分泌量はエンザイムイムノアッセイ (EIA) 法により測定した。
(2) 黒毛和種雌牛の下垂体から純粋なゴナドトロフ細胞を調整して培養し、LH・FSH の合成や分泌に関わる遺伝子の発現量、培養液中に分泌される LH・FSH 量、脂質イカダを構成する GnRH 受容体、分泌調節に関わる細胞内シグナル伝達機構を構成する酵素のリン酸化量に対する、LAa による抑制作用を調べた。これらの測定のために、qPCR 法、EIA 法、蛍光免疫染色、ウエスタンブロット法を用いた。

■ 結果および考察

LAi は、培養卵巣細胞中のアロマターゼ mRNA 発現量を有意 ($P<0.05$) に低下させた。また培養液中への分泌エストロジェン量も有意 ($P<0.05$) に低下させた。

一方、LAa には、培養ゴナドトロフ細胞中の LH・FSH の mRNA 発現量に対する有意な効果は認められなかった。また培養液中への分泌 LH・FSH 量に対する有意な効果も認められなかった。脂質イカダ中の GnRH 受容体、GnRH 受容体の下流の細胞内シグナル伝達機構を構成する ERK や PKA といった酵素のリン酸化量などに対しても LAa による効果は認められなかった。

■ 結 語

LA を給与されたヒツジでは、卵巣のアロマターゼによるエストロジェン合成が低下することで、血中のエストロジェンが低下し、さらにエストロジェンによる下垂体内ゴナドトロフ細胞に対する負のフィードバック作用が減り、結果として FSH 濃度が増加し、双子出産率が増加するという機構が明らかになった。