



Animal Reproduction of Mammals

動物生殖学研究室

生殖工学班

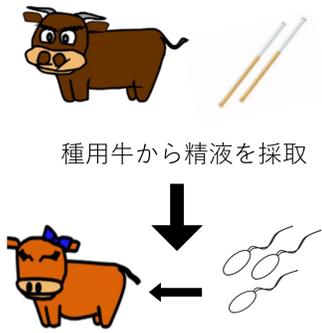
～日本の生殖技術と私たちの研究～

畜産

現在、日本ではオスの家畜から精子を採取し、メス家畜に移植する**人工授精 (AI)** や家畜の体外で卵子と精子から受精卵を作成し、胚の状態でもス家畜に移植する**受精卵移植 (ET)** などの**生殖技術** が使われている。

人工授精

Artificial Insemination



種用牛から精液を採取

採取した精液をメスに移植

受精卵移植

Embryo Transfer



オスから精子、メスから卵子を採取
体外で受精させ、胚を作成し移植

妊娠により牛乳を生産 乳牛から和牛!?

この方法は借り腹で子牛を産むので、子は母牛の遺伝子を継がない。年間、**数万頭**産まれている。乳牛から和牛を産ませることも可能

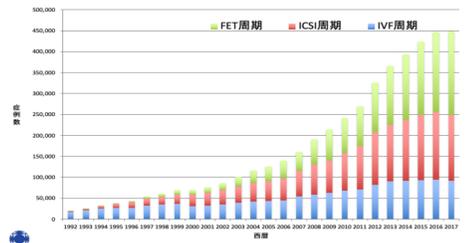
遺伝的に優秀な牛を作り、これを増やすことは農家の収益増に貢献し、畜産業を営む上で生殖技術は必要不可欠である。

人

現在、日本では晩婚化などの社会的背景により、不妊治療が多く使われており、**15人に1人**が**体外受精**で産まれている。また、その数は年々増加している。

胚を作成するには**体外受精**や**顕微授精**が用いられる。

年別 治療周期数



体外受精(IVF)



成熟した卵子と精子を用いて体外で受精させる。

顕微授精(ICSI)



顕微鏡下で精子を卵子の透明帯を破り細胞質の中に注入する方法

年々増加している人の不妊治療の発展には生殖技術の向上が必要不可欠である

実験動物

癌や肥満、糖尿病などの疾患を研究するためモデルマウスの作成に**生殖技術**が用いられる。



ノックアウトマウス (遺伝子組換えマウス) を用いて遺伝子の研究

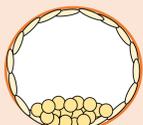
私たちの研究

若齢・加齢による卵子の変化

女性の社会進出に伴い**晩婚化・晩産化**が進んでいる。高齢になるにつれ、**妊孕性が低下**。**卵子・胚は加齢によって質が低下する。**



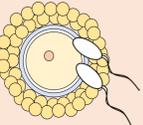
発生能力↓



胚の質↓



ミトコンドリア数、質↓



異常授精↑



活性酸素↑

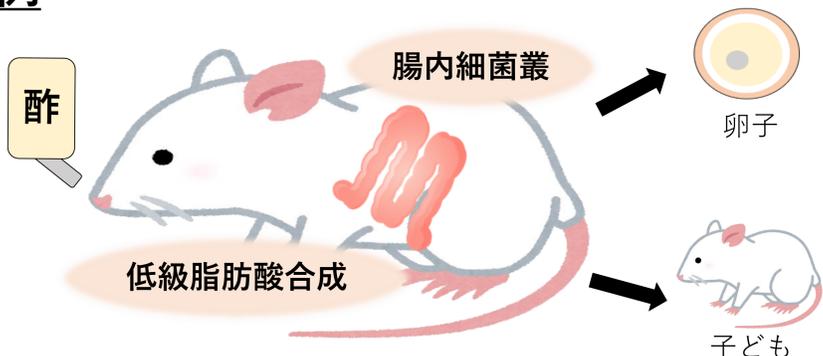
SIRT1
(長寿遺伝子)

SIRT1活性↓

ウシやマウスを用いて加齢による卵子・胚の質が低下する原因の改善

飼養条件による影響

例



ラットに酢酸を摂取させることで腸内細菌叢が変化し卵子の脂肪が減少する。

肥満による卵子や子どもへの影響の改善

培養方法の改善

卵子の培養環境は、体内環境と比較して近いものとはいえない。その為、卵子・胚の**受精能力**や**発生能力**は低下する。

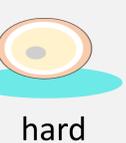
例

体内



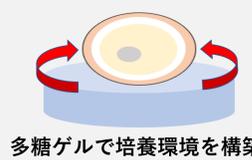
soft

体外



hard

そこで



多糖ゲルで培養環境を構築

体内環境との硬さの違いに着目

培養環境を体内環境に近づける事で卵子・胚の受精能力や発生能力の改善

凍結技術の改善

凍結技術は**遺伝資源の保存**や**不妊治療**の現場で利用
しかし、凍結卵子では**生存率が低下!!!**

Why.....??



ミトコンドリアや活性酸素に原因があると考えられている

プロテアソームやオートファジーなど、タンパクの品質管理機構を介して、凍結後の生存率の改善やミトンドリア機能の改善

遺伝的解明

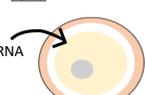
母体の状態、卵子の発育に合わせて変化する**細胞外DNA(cfDNA)**や**マイクロRNA(miRNA)**を同定する。

miRNAとは



mRNAの翻訳を阻害、分解する事で遺伝子発現を調節

導入



遺伝子発現を操作する

卵子の発育改善

繁殖能力の指標や卵子の発育を向上させるmiRNA調べ、改善を行う

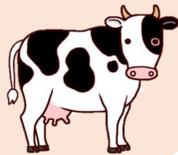


妊娠を成立させるためのハードル

免疫

妊娠認識物質

妊娠維持のために胎児への免疫反応を起こりにくくする物質です。ヒトではhCG(ヒト絨毛性腺刺激ホルモン)、牛ではインターフェロンタウなど、その種類は動物種によって異なります。また、ヒトの治療に活用できるように研究が進んでいます。



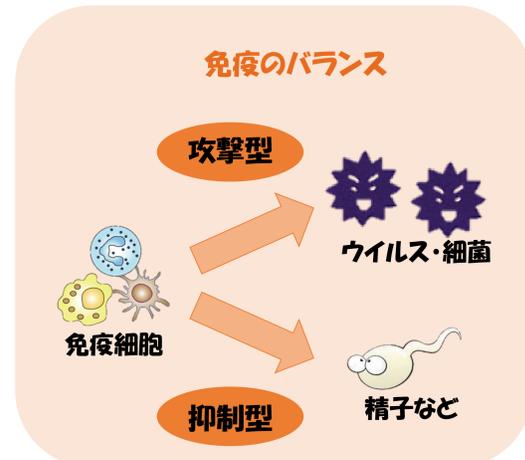
免疫は細菌やウイルスなどから体を守る防御システムですが、実は妊娠や受精にも携わっています。

細菌などの外敵が侵入してきた際は免疫は「**攻撃型**」に働き、排除しようとします。

妊娠の際は、免疫は「**抑制型**」に働き、異物である精子や胎児を排除しないようにします。このように母親は**免疫のバランス**を調整しています。

もし、免疫のバランスが崩れて免疫細胞が働きすぎてしまうと胎盤などで**炎症**が起こり、妊娠がうまくいきません。

このように、妊娠には免疫のバランスがとても大きく関わっており、**様々な要因**が妊娠時の免疫バランスに影響を与えていると考えられます。



加齢



肥満



ストレス



生活習慣

...など

様々な要因と妊娠との関わりを調べています！

ウシとヒトの両方の面から研究しています！

ウシ班

《1. リピートフリーダー牛の研究》

□ ウシの受胎率低下の原因の解明

リピートフリーダー牛とは？

3回以上人工授精をしても妊娠せず、詳しい原因が分からないメスウシのこと。リピートフリーダー牛に見られる受胎率の低下は飼養頭数・牛乳の生産量の低下につながるため、畜産農家は困っています。これを解決するため、ウシの生殖について研究をしています。



□ 方法

追い移植：一度人工授精したウシにさらに**胚移植**を行うと妊娠しやすくなります。これを行うと、受胎率が向上することがわかっています。

人工授精のみ



追い移植



□ 今後調べたいこと

追い移植をしても妊娠できないリピートフリーダー牛の解決方法は？

《最終目標》

ウシの受胎率を上げ、畜産の発展に貢献したい
畜産の現場で応用したい

《2. ヒトへの研究》

□ なぜウシを使うの？

ウシのトレーサビリティシステム

トレーサビリティシステムにより個体管理がしっかりされ、性別や月齢が分かるウシは研究する上でとても扱いやすい！
・ヒトと同じ**1胎1産**！
・**妊娠期間**がヒトと近い！



ヒトでは実験できない！



ウシで実験！



ウシで得たことをヒトと照らし合わせることができる！

《最終目標》

インターフェロンタウをヒトに応用したい

ヒト・マウス班

《妊娠成立と維持への障害》

□ 妊娠を妨げる要因には？

肥満 ストレス



・正常な子どもが生まれにくい
・子どもの生活習慣病リスクが上がる

高齢出産



卵子の質の悪化と量の減少による妊娠率の低下

妊娠特異的な病気



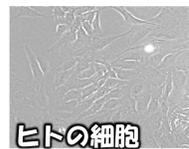
妊娠特異的な病気のひとつとして妊娠高血圧腎症(PE)があります。妊娠20週以降に初めて**高血圧**を発症し、蛋白尿などが見られます。妊婦の**20人に1人**が発症し、重症だと**母子ともに死に至る可能性**もあります。PEの発症の**リスクを高める要因**として**高齢出産や肥満**などがあります。

《調べるために、これらを使って実験！》



体内全体に起きる反応をみたい

詳しい機序を調べる



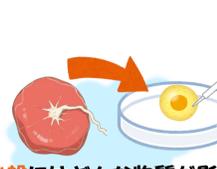
それぞれの組織で起きる反応をみたい

生体でも同じことがおきるか調べる

《実際の実験》



疾患モデルマウス作成



胎盤にはどんな物質が影響？

妊娠に対するオスの影響は？



子どもへの影響は？

サプリメントで改善できる？

《最終目標》

妊娠成立と妊娠継続への障害の発症機序を解明したい
改善する方法を見つけない



生殖行動班 (トリ)



どんなトリがいるの？

天然記念物



岐阜地鶏

烏骨鶏

桂矮鶏

比内鶏

ニホンウズラ

全ゲノム解析は東京農大が世界で初めてです！



食鳥の女王と呼ばれています

寒さに弱く、神経質です

フランスやイタリアでよく食べられています

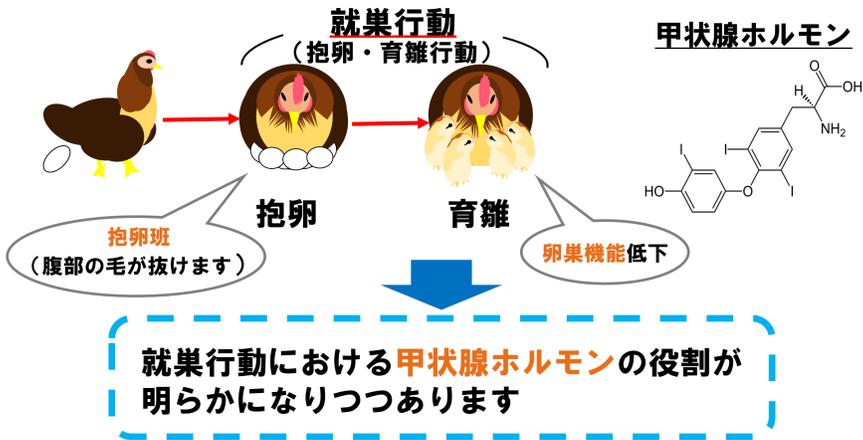
ホロホロチョウの卵を使ったプリンとカタラーナ (農大が製品化に協力)

ホロホロチョウ

どんな研究をしているの？

ニワトリ

「就巢性と甲状腺ホルモンの関わり」

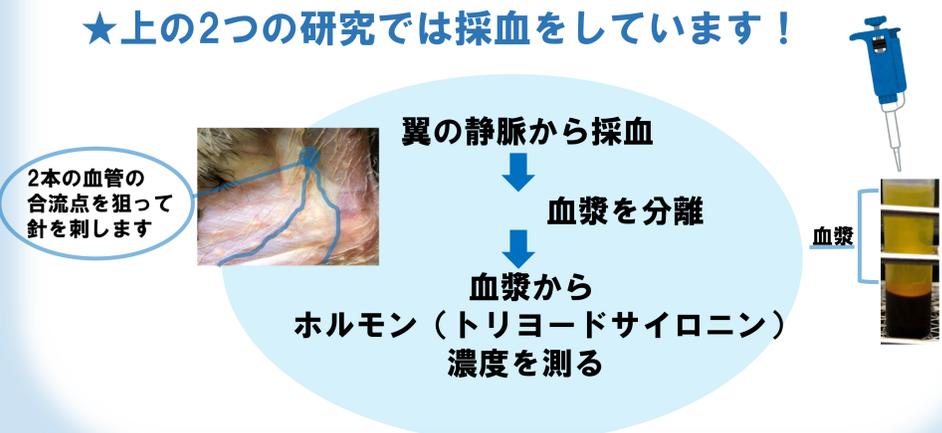


ニホンウズラ

「ニホンウズラの飼育面積とトリヨードサイロニンおよび産卵率との関係」

- ・飼育面積の違いによる産卵成績への影響を検証
- ・雄と雌を一緒に飼った場合、雌だけで飼った場合の産卵成績への影響を検証
- ・10週齢目と20週例目に採血をして、ホルモンの濃度を測定

★上の2つの研究では採血をしています！



ホロホロチョウ

「ホロホロチョウ卵の生産性向上の試み」

- ・加齢に伴う産卵成績の調査
- ・簡易人工授精器具の作成



シリコンチューブ、エッペンチューブまたは遠沈管を半田ごてまたは穴あけドリルにより安価で容易に作成

- ・有精卵の孵卵条件の検討

トリの種類や卵の発生時期(成長具合)によって孵卵に適した温度、湿度は異なります

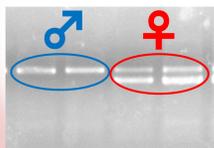
<例>ホロホロチョウに対してニワトリの条件を使うと...
孵化率 ↓ 奇形率 ↑



温度条件、湿度条件の違いによる孵化率などを検証

- ・PCR法を用いた性別判定方法の検討

ホロホロチョウは性成熟近くになるまで外貌からの雌雄判定が困難



PCR法を用いて雌雄を判定！



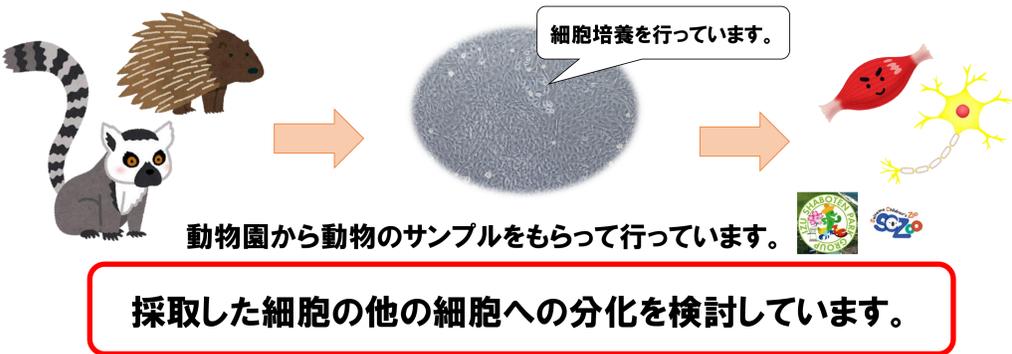
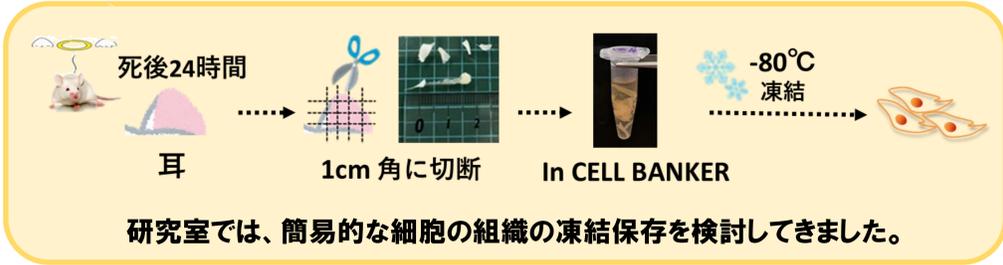
動物園班・研究内容紹介



細胞培養

死んだ動物の組織から細胞を取り出して培養しています。

→世界中で問題視されている絶滅危惧種の保護を目指して、細胞の凍結保存が行われています。



採血トレーニング・免疫

カピバラの血液を使って免疫メカニズムを調べています。

研究室では、動物にとってストレスなく採血を行うため「ハズバンダリートレーニング」を行っています。

- ①カピバラを台の上に誘導
- ②前脚を保定しアルコール消毒
- ③前脚を保定し刺激を与える
- ④カピバラを台から下ろす



1つ動作ができたごとに強化子(ご褒美)を与えています。

カピバラはがんになりにくい？

がんの症例は3報のみ



カピバラの免疫系はどのような特徴があるのか研究しています。

ストレス判定

カピバラの唾液サンプルを用いてストレスを数値化しています。

動物と触れ合うと...

ヒト

動物

- ・アニマルセラピー or ・動物が好きではない
- ・癒しを感じる or ・怖い
- ・撫でられてうれしい or ・自由に動けなくなる
- ・気持ちいい or ・ストレスがかかる



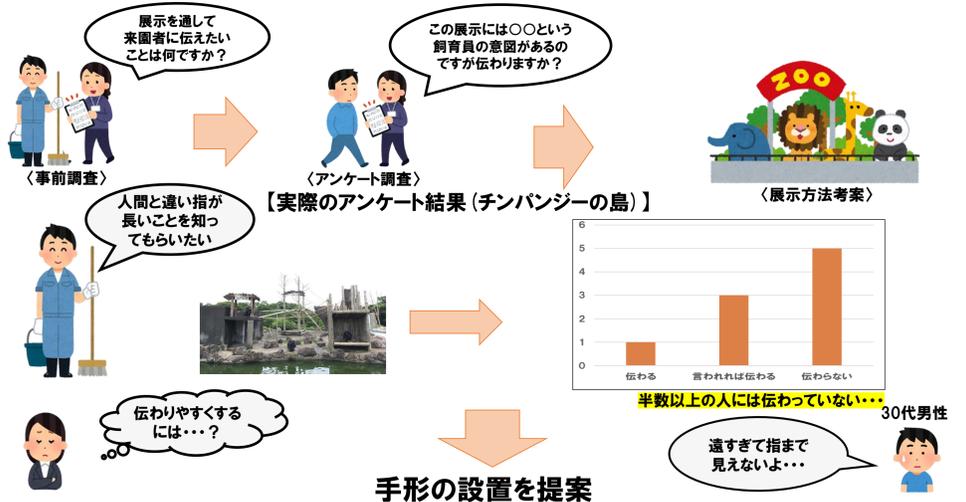
唾液中のホルモンにより測定します。



触れ合いはカピバラと人にとって良いものなのかがわかります。

アンケート調査

動物園の展示には、担当飼育員の思いが詰まっています。それが来園者に伝わっているのか、そして来園者は展示に満足しているのか、飼育員の方に対する事前調査の後に、実際に動物園に行き来園者へのアンケート調査を行いました。



飼育員の思いが伝わり、来園者の満足度を高める展示の提案！

集めたデータを動物園側へフィードバックすることで今後の展示計画の一助になれば幸いです。

カピバラの繁殖生理

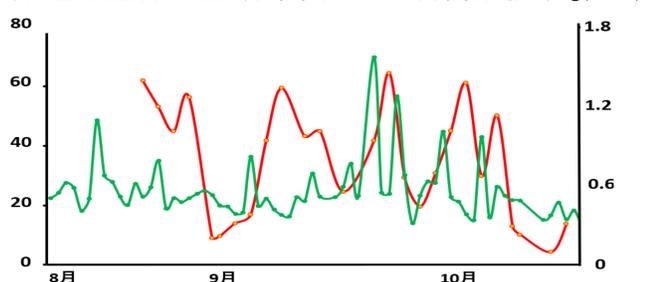
お見合い・人工授精に取り組んでいます。

・膣スミアによって測定された発情期に合わせて2頭(ゲンジ♂・トマト♀)を同居させています。

・ゲンジからの採精に取り組んでいます。



非妊娠個体の血液・糞中のP4濃度推移 (ng/ml)



血中P4の測定によって、発情周期の特定ができました。

研究室では、血液を使ったホルモン測定を確立しました。ホルモン測定と、行動・反応を照らし合わせることで、カピバラの発情周期の特定が可能になります。

糞中に代謝されたホルモン濃度 (プロジェステロン: P4)の変動から発情周期や妊娠の有無を特定することができます。