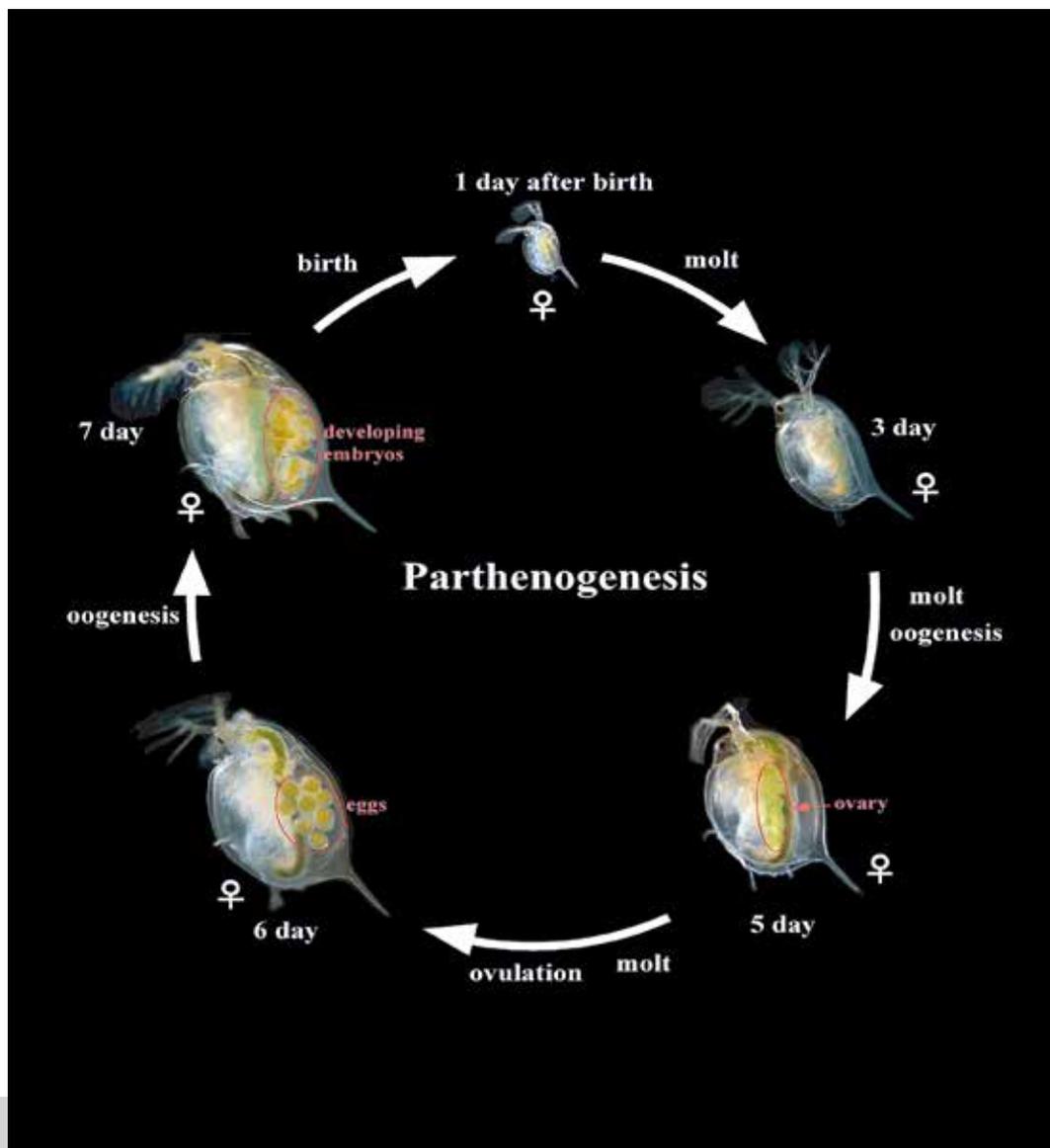


# 発生・生殖・性分化とホルモン関連物質

生体を取りまく環境要因の発生・生殖・性分化への影響を個体レベルから分子レベルまで、統合的な視野で様々な生物を用いて基礎研究を行っている。動物の発生中にはホルモンやホルモン類似物質に特に感受性の高い臨界期があり、この時期にホルモンやホルモン類似物質（内分泌かく乱物質）の影響を受けると、性分化や生殖への影響があらわれる。例えば、ミジンコやワニではホルモン・ホルモン類似物質や日長・温度などが性分化の方向を変え、マウスでは不妊や生殖器官の恒久的な変化が起こる。このようなミジンコやワニの性分化の分子機構、マウス生殖器官の恒久的な変化の分子機構を理解するとともに、ホルモン受容体の分子進化も研究のねらいとしている。



## Members

教授

井口 泰泉

助教

荻野 由紀子

宮川 信一

技術課技術職員

水谷 健

NIBB リサーチフェロー

豊田 賢治

日本学術振興会特別研究員

宮川 一志

特別協力研究員

宮川 (岡本) 美里

総合研究大学院大学

大学院生

角谷 絵里

谷津 遼平

特別共同利用研究員

遠山 早紀

(静岡県立大学)

技術支援員

林 友子

稲葉 香代

事務支援員

今泉 妙依子

環境指標生物オオミジンコの生活環

人間も含めて、生物が地球上で生存するうえで、水、酸素、光や温度など、環境から大きな恵みを受けている。人間は多くの地下資源を掘り出し、人工物質を合成し、農業も大量に使用して生活を豊かにしているが、反面多くの物質による環境汚染を引き起こし、生物もこの影響を受けている。環境に出ている物質の中には、人間や動物のホルモン受容体に結合してホルモン作用や、体内のホルモンの作用を邪魔する物質が多く見出され、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）とも呼ばれている。最近では、女性ホルモン受容体に結合しそうな物質は2000種類くらいあるといわれている。

女性ホルモンや化学物質が、生物の発生のどの時期に、どのくらい作用すると、どのような遺伝子が関係して悪影響がおこるのかを明らかにする必要がある。動物はそれぞれ特有な性決定・発生方式や生活様式を持っているので、マウス、ミシシッピーワニ、オオサンショウウオ、アフリカツメガエル、メダカ、ミジンコなど、を用いて広く研究している。このような研究を通して、地球環境の保全や生物多様性の保存に貢献したいと考えている。

## 生殖器官への不可逆的なホルモン影響

マウスでは、胎仔期から生まれて数日間の臨界期と呼ばれる時期の、外からの女性ホルモンやホルモン関連物質の影響で、不妊や生殖器官の腫瘍化がおこる。新生仔期の女性ホルモン投与により、膈上皮細胞の細胞増殖因子の高発現・その受容体の活性化・細胞内タンパク質のリン酸化カスケード・エストロゲン受容体 (ER) のリン酸化および活性化、というポジティブフィードバックループ (図1) ができることを明らかにし、ER

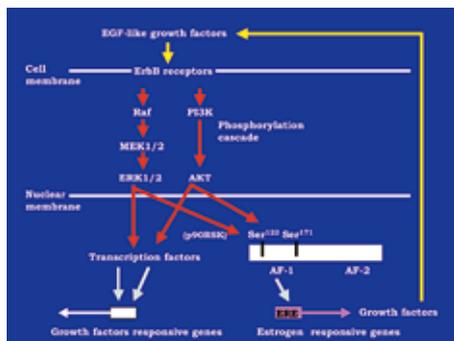


図1. リン酸化シグナルによるエストロゲン受容体の活性化機構

成長因子が膜上に局在する成長因子受容体に作用すると細胞内でタンパク質リン酸化のカスケードが働き、最終的にエストロゲン受容体の122番目及び171番目のセリン残基をリン酸化する。するとエストロゲン受容体はリガンド非依存的な転写活性を持つようになる。

## 動物の性と温度・化学物質

ヒト、マウス、メダカ、アフリカツメガエル、ニワトリなどを除いて、雄雌を決める仕組みがわかっていない動物がほとんどである。ワニは33度で孵卵すると雄に、30度では雌になる、温度依存性の性分化機構を持つ。しかし、卵を女性ホルモンで処理すると、雄になる温度でも雌に分化する。また、ミジンコは単為生殖（雌が雌を産む）で増殖するが、外からの幼若ホルモンにより雄を生むこと、幼若ホルモン受容体を見いだした。ワニの温度依存性の性分化やミジンコの環境依存性性分化にかかわる遺伝子の解明にも取り組んでいる。

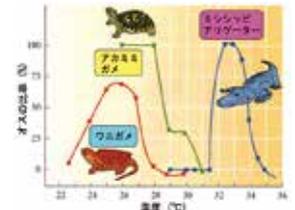


図2. 温度依存性の性決定機構を持つ生物

## ホルモン受容体の分子進化

メダカやマウスのみならず、巻貝、ミジンコ、ナメクジウオ、ヤツメウナギ、ハイギョなど進化上重要な動物を使って、各種動物のステロイドホルモン受容体の構造とその機能を調べることにより、ホルモン受容体の分子進化をもとにして、生物進化・環境適応・恒常性・生殖・発生におけるステロイドホルモンシグナリングの重要性を明らかにしようとしている。

### 参考文献

- Miyagawa, S., Sato, M., Sudo, T., Yamada, G., and Iguchi, T. (2015). Unique roles of estrogen-dependent Pten control in epithelial cell homeostasis of mouse vagina. *Oncogene*, 34, 1035-1043.
- Toyota, K., Miyakawa, H., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Ogino, Y., Tatarazako, N., Miyagawa, S. and Iguchi, T. (2015). NMDA receptor activation on the upstream of methyl farnesoate signaling for short-day induced male offspring production in water flea *Daphnia pulex*. *BMC Genomics*, 16, 186.
- Hiruta, C., Ogino, Y., Sakuma, T., Toyota, K., Miyagawa, S., Yamamoto, T. and Iguchi, T. (2014). Targeted gene disruption by use of transcription activator-like effector nuclease (TALEN) in the water flea *Daphnia pulex*. *BMC Biotechnol.*, 14, 95.
- Ogino, Y., Hirakawa, I., Inohaya, K., Sumiya, E., Miyagawa, S., Tatarazako, N., Denslow, N., Yamada, G., and Iguchi, T. (2014). Bmp7 and Lef1 are the downstream effectors of androgen signaling in androgen-induced sex characteristics development in medaka. *Endocrinology*, 155, 449-462.
- Miyakawa, H., Toyota, K., Hirakawa, I., Ogino, Y., Miyagawa, S., Oda, S., Tatarazako, N., Miura, T., Colbourne, J.K. and Iguchi, T. (2013). A mutation in the Methoprene tolerant alters juvenile hormone response in insects and crustaceans. *Nature Commun.*, 4, 1856.

教授  
井口 泰泉



助教  
荻野 由紀子



助教  
宮川 信一

