



令和 8 年 2 月 1 9 日

**女性ホルモンが妊娠の成立に重要な卵管収縮弛緩運動を
直接制御する仕組みを解明
～ヒトの不妊治療や家畜の受胎率向上を目指した技術開発に応用～**

◆発表のポイント

- ・女性ホルモンであるエストラジオール-17 β (E2) が、ウシ卵管の持続的に筋肉が縮もうとする力（緊張度）を直接制御するメカニズムを明らかにしました。
- ・平滑筋緊張度制御に関与する因子である Rho キナーゼおよび RND3 の活性の違いにより、排卵前後で E2 に対する反応性が異なりました。
- ・本研究成果は、ヒトの不妊治療や家畜の受胎率向上を目指した技術開発に貢献します。

岡山大学大学院環境生命自然科学研究科博士後期課程3年の窪田早耶香大学院生と、岡山大学農学部卒業生の大河原里紗さん、岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（農）の河野光平助教、木村康二教授は、女性ホルモンであるエストラジオール-17 β (E2) が排卵直後のウシ卵管の持続的に筋肉が縮もうとする力（緊張度）を増加させる一方で、排卵前のウシ卵管緊張度には影響しないことを明らかにするとともに、その詳細なメカニズムの解明を行いました。

本研究において、E2 は平滑筋緊張度を制御する因子の一つである Rho キナーゼ (ROCK) の活性化を介して排卵直後のウシ卵管平滑筋における緊張度を急速に増加させた一方で、本来 E2 濃度の高い排卵前のウシ卵管においては、ROCK の活性化を阻害するタンパク質である RND3 が高発現することで、E2 による卵管緊張度増加効果が阻害されました。この制御メカニズムは、妊娠の成立に重要である適切なタイミングでの精子や初期胚輸送に関与している可能性があります。

これらの研究成果は2月16日、「*Reproduction*」に掲載されました。本成果は、ウシなどの家畜動物における受胎率の向上やヒト不妊治療を目指す技術開発に貢献することが期待されています。

女性ホルモンである E2 は、最も血中濃度が高くなる排卵前において反応を示さず、血中濃度の低い排卵直後の卵管において卵管緊張度増加効果を示すことが、意外で面白いと感じています。この研究成果が家畜動物の受胎率向上やヒトの不妊治療に貢献できればいいなと思っています！



窪田早耶香大学院生



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

妊娠の成立に重要な卵管の輸送機能には、卵管平滑筋の収縮弛緩運動が大きく関与しており、卵管平滑筋機能が低下すると受精および初期胚発生障害を引き起こします。卵管平滑筋は様々な因子により制御されており、特に女性ホルモンであるエストラジオール-17 β (E2) は、卵管収縮因子の分泌を促進することで間接的に収縮能を増加させることが知られていますが、直接的に卵管平滑筋に与える影響は明らかとなっておりません。

<研究成果の内容>

本研究では E2 が直接的にウシ卵管平滑筋収縮弛緩運動に影響するのか？また、そのメカニズムは何か？について明らかにすることを目的としました。まず、E2 が卵管収縮能に与える影響するために、ウシ卵管組織への E2 添加による収縮試験を行いました。その結果、排卵直後のウシ卵管では E2 により卵管の持続的に筋肉が縮もうとする力（緊張度）が増加した一方で、本来生体内で高濃度 E2 に感作されている排卵前のウシ卵管においては、E2 による有意な卵管緊張度の増加は観察されませんでした。次に、排卵直後で見られた卵管緊張度の増加メカニズムを明らかにするために、G タンパク質共役型 E2 受容体 (GPER1) 阻害剤や他の平滑筋で平滑筋緊張度を制御することが報告されている Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤によりウシ卵管平滑筋を前処理し、収縮試験を実施したところ、E2 誘導性の卵管緊張度増加効果が有意に抑制されました。さらに、排卵直後のウシ卵管平滑筋では、ROCK のタンパク質発現量や E2 添加による ROCK 活性レベルが他の発情ステージと比較して有意に高いことも明らかとなりました。このことから、排卵直後の卵管において、E2 は GPER1 を介して ROCK を活性化することで、ウシ卵管緊張度を増加させると考えられました。続いて、E2 が排卵前後で卵管緊張度に対して異なる効果を示す原因を探るために、ROCK の活性化を阻害するタンパク質である RND3 に着目しました。各発情ステージのウシ卵管平滑筋組織における RND3 のタンパク質発現量を測定したところ、排卵前の発現量は黄体期と比較して有意に高いことが示されました。加えて、RND 阻害剤で前処理した排卵前のウシ卵管平滑筋は、E2 添加により ROCK の活性レベルや卵管緊張度を増加させたことから、E2 への応答性を回復しました。以上の結果から、排卵直後の卵管でのみ E2 誘導性の卵管緊張度増加効果が見られ、これは ROCK の発現量と活性の増加により引き起こされることが示されました (図 1)。E2 は、この時期に精子輸送を促進する一方で、過剰な収縮をもたらす配偶子や初期胚の輸送異常を招く可能性もあります。また、排卵前の卵管で E2 による卵管緊張度の増加が起こらないのは、高発現した RND3 により ROCK 活性を抑えているためだと示唆されました。排卵前には卵管内に卵母細胞が存在しないため、排卵前における過剰な卵管緊張度の増加によって精子が輸送されることを防ぐことで、排卵後の適切なタイミングに精子を輸送し、受精を助けることが考えられました。

<社会的な意義>

今回の私たちの研究成果は、E2 による卵管緊張度制御メカニズムを示したものであり、この知見を基に家畜動物の受胎率向上やヒトの不妊治療のための技術開発を進めたいと考えています。

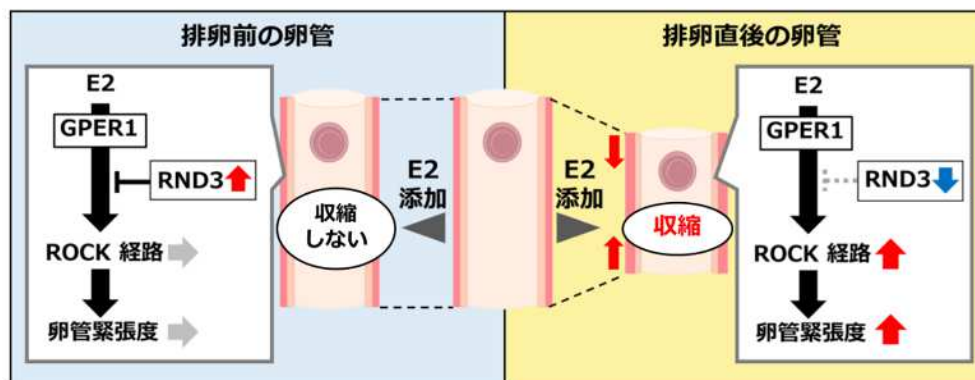


図1 排卵前と排卵直後のウシ卵管緊張度における E2 の効果

排卵直後の卵管において、E2 は GPER1 を介した ROCK の発現量と活性の増加によりウシ卵管緊張度を増加させました。一方で、排卵前のウシ卵管では、RND3 の高発現により ROCK の活性化が阻害され、E2 誘導性の卵管緊張度増加効果が抑制されました。

■論文情報

論文名： Rho kinase and RND3 regulate the direct effect of estradiol-17 β on oviductal tonus

掲載誌： *Reproduction*

著者： Sayaka Kubota, Risa Okawara, Kohei Kawano, Koji Kimura

DOI： DOI:10.1093/reprod/xaag004

URL： <https://academic.oup.com/reproduction/article/171/2/xaag004/8439658>

■研究資金

本研究は独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「特別研究員奨励費」（JP24KJ1713）および「科学研究費」（JP23K18079）の支援を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（農）

教授 木村 康二

（電話番号）086-251-8349